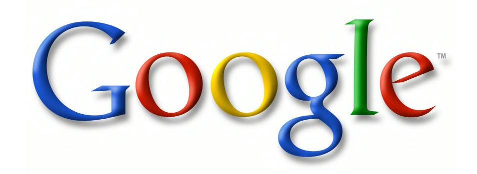
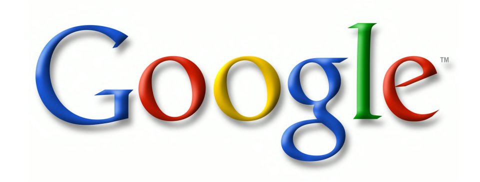







BIBLIOTHECA · BOSTONIENSIS · MEDICINAE
SERVAT · ET · DOCET
FVNDATA
MDCCCLXXV
EX DONO

Pha

J. J. A

C. Bin

L. Brie

J. Den

Th. R.

E. Gley

H. Kior

E. Lep

R. Palta

H

avec

BR

H. LAM

RUE

ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. Abel, Baltimore; **S. Arloing,** Lyon; **E. Behring,** Marbourg; **C. Binz,** Bonn; **A. de Bókay,** Budapesth; **Ch. Bouchard,** Paris; **L. Brieger,** Berlin; **V. Cervello,** Palerme; **A. R. Cushny,** Londres; **J. Denys,** Louvain; **P. Ehrlich,** Francfort; **W. Filehne,** Breslau; **Th. R. Fraser,** Edimbourg; **J. Geppert,** Giessen; **P. Giacosa,** Turin; **E. Gley,** Paris; **F. Henrijean,** Liége; **J. F. Heymans,** Gand; **H. Kionka,** Jena; **R. Kobert,** Rostock; **T. Lauder Brunton,** Londres; **R. Lépine,** Lyon; **O. Liebreich,** Berlin; **K. Morishima,** Kyoto; **R. Paltauf,** Vienne; **J. Pohl,** Prague; **G. Pouchet,** Paris; **E. Roux,** Paris; **H. v. Tappeiner,** Munich.

VOLUME XIV

avec 7 figures intercalées dans le texte, 7 graphiques et 2 planches

BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
20, RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON

1905.

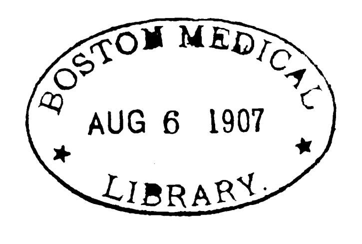

BOSTON MEDICAL
AUG 6 1907
LIBRARY.

TABLE DES MATIÈRES DU VOLUME XIV.





Aus dem pharmakologischen Institut der Kaiserlichen Universität zu Kyoto. Direktor: Prof. Dr. K. Morishima.

Ueber den Einfluss verschiedener Substanzen auf die künstliche Magenverdauung

von

J. von FUJITANI,

Assistent des Institutes.

I. Einleitung und Versuchsanordnung.

Die Frage, wie und in welchem Masse ein Arznei-oder Genussmittel die Magenverdauung beeinflussen kann, ist praktisch ausserordentlich wichtig, zumal wenn man bedenkt, dass solche Substanzen sehr häufig auch bei vollem Magen eingenommen werden. Naturgemäss hat man sich deshalb schon oft darum bemüht, diese Frage zu lösen. Allein, die Angaben welche bisher gemacht worden sind, stimmen unter einander keineswegs überein, ja zum Teil widersprechen sie sich geradezu. Aus diesem Grunde schien dieser Gegenstand noch weiterer Untersuchungen bedürftig. Wir haben solche angestellt und ich erlaube mir, die Resultate derselben in aller Kürze mitzuteilen.

Bekanntlich können Verdauungsversuche entweder direkt an Tieren mit Magenfistel oder ausserhalb des Körpers in vitro mittels der sogenannten künstlichen Verdauung angestellt werden.

Die Resultate der künstlichen Verdauung kann man natürlich nicht ohne weiteres auf die natürlichen Verdauungsvorgänge übertragen, welche in einem gesunden Magen ganz anders ablaufen, sei es dass sie einerseits durch die Fähigkeit des Magens, jede eingenommene Substanz zu eliminieren oder zu resorbieren, sei es dass sie durch motorische oder sekretorische Funktionsänderungen des Magens eine Beeinflussung erleiden.

Dieser Mangel der künstlichen Methode ist aber nur ein scheinbarer; denn sie bietet den für manche Zwecke unabweisbaren Vorteil dar, dass die Resultate der Untersuchungen durch andere Momente nicht beeinflusst werden können. Ausserdem geben die Versuche am lebenden Tier nie so zuverlässige Resultate, wie man vielleicht vermuten könnte, weil die Wiederholung der Versuche auf unumgängliche Schwierigkeiten stösst, und man sich deshalb meistens mit nur wenigen Versuchen begnügen muss, ein Umstand, mit welchem man bei den künstlichen Verdauungsversuchen nicht zu rechnen hat. Diese Gründe bestimmten mich, ausschliesslich letztere Methode anzuwenden, zumal die Untersuchung einer möglichst grossen Anzahl von Substanzen in verschiedenen Konzentrationen geplant war. Die erhaltenenResultate beziehen sich deshalb nur auf die eiweissverdauende Tätigkeit des Magens und nicht auf die gesammte Funktion desselben. Aber sie lassen sich vielleicht auch bis zu einem gewissen Grade für die Verdauungsvorgänge des kranken Magens verwerten, dessen Motilität stark gestört und dessen Resorptionskraft in hohem Masse vermindert ist. Ein solcher Magen, welcher seine eigentliche Funktion verloren hat, würde dann lediglich — sit venia verbo — die eines Brutofens haben.

Um die eiweissverdauende Kraft des Magensaftes extra corpus zu studieren, ist zunächst eine künstliche Verdauungsflüssigkeit erforderlich. Eberle (1834) war der erste welcher einen künstlichen Magensaft aus der Schleimhaut des Labmagens des Kalbes durch Extraktion mit verdünnter Salzsäure zu bereiten wusste. v. Wittich (1) machte alsdann darauf aufmerksam, dass das Pepsin ungemein leicht in reinem Glyzerin löslich ist, und sich daher mit dessen Hülfe eine sehr wirksame Verdauungsflüssigkeit gewinnen lasse. Die späteren Forscher bedienten sich eines ähnlichen Verfahrens.

Solche aus der Magenschleimhaut direkt extrahierte Flüssigkeiten haben zwar eine sehr grosse Wirksamkeit, aber dieselbe ist doch sehr unbeständig, und ausserdem erfordert diese Methode immer frische Magenschleimhaut. Man hat deshalb vielfach aus käuflichem Pepsin unter Zusatz von Salzsäure bereitete Flüssigkeiten mit Vorteil zu Verdauungsversuchen benutzt [z. B. Klikowicz (2), Salkowski (3)]. Da es nun bei meinen Versuchen besonders darauf ankam, einen künstlichen Magensaft

(1) v. Wittich : Pflüger's Archiv. Bd. 2, S. 193, 1869.

(2) Klikowicz : Virchow's Archiv. Bd. 102, S. 365, 1885.

(3) Salkowski : Pflüger's Archiv. Bd. 63, S. 405, 1896.

von konstanter Wirksamkeit zu haben, und weniger darauf, dass die verdauende Kraft eine sehr erhebliche war, so habe ich mich einer Verdauungsflüssigkeit bedient, welche aus Pepsinum purum Goto's und Salzsäure jedesmal frisch bereitet wurde.

Beim Verdauungsversuche spielen begreiflicher Weise die Konzentrationen des Pepsins und der Salzsäure sowie die Temperatur eine grosse Rolle. Der Einfluss der *Pepsinmenge* auf das Verdauungsvermögen des Magensaftes wurde zuerst von Brücke (1) untersucht Er fand, das die Verdauungsgeschwindigkeit des Magensaftes mit der Zunahme desselben an Pepsin Schritt hält, doch dass dieses Verhältnis nur bis zu einem gewissen Grade besteht, da weitere Zusätze von Pepsin keine Vermehrung der Wirksamkeit zur Folge haben. Quantitativ wurde diese Tatsache von Klug (2) bestätigt. Dieser Forscher konstatierte nämlich, dass das nach *Kühne und Chittenden* rein dargestellte Pepsin bei einem Gehalt von 0,5 - 0,01 % seine stärkste proteolytische Wirksamkeit entfalte, grössere und geringere Konzentrationen dieselbe aber sukzessive vermindern.

Die *Menge der Salzsäure*, welche am günstigsten auf die Verdauung einwirkt, wird ziemlich verschieden angegeben. Klug (3) z. B. hält einen Salzsäuregehalt von 0,5 - 0,6 % für am stärksten wirksam, während nach Friedrich (4) die Pepsinwirkung bei einem Gehalt von 0,18 - 0,4 % HCl am besten ausgebildet ist und nach Warwinski (5) die Peptonbildung bei 0,2 % HCl 2,317 und bei 0,5 % nur 1,293 beträgt.

Was den Einfluss der *Temperatur* auf die Verdauung anbetrifft, so giebt Klug (6) an, dass diese bei 50—60°C ihr Maximum erreicht. Doch bevorzugt die Mehrzahl der Forscher eine Temperatur von 35—40°C.

Um meine Verdauungsflüssigkeit richtig zu bereiten, musste ich zuerst diese Punkte experimentell bestimmen, zumal die Wirksamkeit des von mir benutzten Pepsinpräparates gänzlich unbekannt war Ich habe also einige Versuche mit verschieden konzentrierten Pepsinsalzsäuremischungen angestellt und die Grösse der Verdauung nach der unten zu erörternden Methode von Mett bestimmt. Die Temperatur war für diese und weitere Versuchsreihen 38,5°C.

---

(1) Brücke : Wiener Sitzungsberichte. Bd. 37, S. 140.

(2) Klug : Pflüger's Archiv. Bd. 60, S. 47, 1895.

(3) Klug : l. c., S. 54.

(4) Friedrich : Zeitschr. f. Biol. Bd. 41, S. 467, 1901.

(5) Warwinski : Nach Sawjalow. Pflüger's Archiv. Bd. 85, S. 181, 1901.

(6) Klug : l. c., S. 64.

TABELLE I. — Salzsäuregehalt 0,2 %; Versuchsdauer 16 Stunden.

Nummer	Pepsingehalt in %.	Grösse der Verdauung in mm.
1	0,5	2,5
2	1,0	4,0
3	1,5	4,2
4	2,0	4,3
5	2,5	5,0
6	3,0	4,8
7	3,5	4,3
8	4,0	4,5

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass Goto's Pepsin bei einer Konzentration von 1 % seine eiweissverdauende Wirkung zu entwickeln beginnt, bei 2,5 % am stärksten wirksam ist, um bei höheren Konzentrationen allmählich wieder an Wirksamkeit einzubüssen.

TABELLE II. — Pepsingehalt 3 %; Versuchsdauer 16 Stunden.

Nummer	HCl Gehalt in %.	Grosse der Verdauung in mm.
1	0,05	2,0
2	0,1	4,5
3	0,2	6,5
4	0,3	5,2
5	0,4	5,5
6	0,5	4,8
7	0,6	3,5

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, dass die Pepsinwirkung bei einem Salzsäuregehalt von 0,2 % am auffälligsten zu Tage tritt. Als Verdauungsflüssigkeit benutzte ich daher eine Lösung welche 1 % Goto's Pepsin und 0,2 % HCl enthielt.

Zur quantitativen Bestimmung der eiweissverdauenden Kraft des Magensaftes hat man verschiedene Methoden vorgeschlagen, welche im grossen und ganzen in drei Gruppen eingeteilt werden können. Diese Methoden beruhen entweder auf der Bestimmung der gebildeten Verdauungsprodukte [Tropfmethode von GRÜNHAGEN (1), polarimetrische Methode von v. WITTICH (2), spektrophotometrische Methode von KLUG (3)], oder auf

(1) GRÜNHAGEN : Pflüger's Archiv. Bd. 5, S. 203, 1872.
(2) v. WITTICH : Pflüger's Archiv. Bd. 5, S. 435, 1872.
(3) KLUG : l. c., S. 43.

der Bestimmung der aufgelösten Menge Eiweisses [Karminmethode von GRÜTZNER (1)], oder endlich auf der Zurückbestimmung des unverdauten Eiweisses [Methode von BRUNN und EBSTEIN (2)]. Alle diese bisher üblichen Verfahren haben den Nachteil, dass sie entweder zu ungenau oder zu umständlich sind.

Für meine Versuche, wo tausende von Messungen nötig wurden, war eine Methode erforderlich, welche, rasch und leicht ausführbar, dennoch eine hinreichende Genauigkeit Gewähr leistete. Diese Anforderungen scheinen durch die zuerst von METT (3) angegebene und von ROTH (4) warm empfohlene Methode erfüllt zu werden. Aus diesem Grunde habe ich meine Versuche ausschliesslich nach diesem Verfahren angestellt, dessen Einzelheiten folgende Beschreibung kurz wiedergiebt:

Glasröhrchen von ungefähr 20 cm. Länge und 1—2 mm. lichter Weite werden mit Hühnereiweiss vollgesogen, an beiden Enden durch Pfropfen verschlossen und 5 Minuten lang in beinahe kochendem Wasser bis zur Gerinnung des Eiweisses erhitzt. ROTH hat das Erhitzen eine Viertelstunde lang fortgesetzt. Doch scheint mir dieses nicht zweckmässig zu sein, weil das stark gekochte Eiweiss so hart wird, dass es beim Durchbrechen der Röhrchen manchmal nicht gleichzeitig mit in Stücke geteilt wird. Die Röhrchen werden nach dem Erkalten in Stückchen von 2—3 cm. Länge zerlegt, indem sie nach Anritzen zerbrochen werden. Es kamen nur solche Stückchen zur Anwendung, welche ganz frei von Luft- oder Wasserbläschen waren.

Die Verdauung wurde in Petri'schen Schalen vorgenommen, welche immer 20 c.c. künstlichen Magensaft mit verschiedenen Zusätzen enthielten, und in welche 3—4 Stücke jener Glassröhrchen gebracht worden waren. Danach wurden die Schalen auf 14—20 Stunden in den Brutschranken gestellt. Alsdann, nach dem Aufenthalt in diesem, wurde die künstliche Verdauung unterbrochen, indem der Verdauungssaft neutralisiert wurde. Nunmehr wurde die Länge des verdauten Eiweisszylinders an beiden Enden mittels einer Lupe bis zu 1/10 mm. genau abgelesen. Auf diese Weise konnten bei jedem Versuche 6—8 Messungen ausgeführt werden.

Erwähnt sei noch, dass zur Bereitung der künstlichen Verdauungs-

---

(1) GRÜTZNER: Pflüger's Archiv. Bd. 8, S. 453, 1874.

(2) BRUNN und EBSTEIN: Pflüger's Archiv. Bd. 3, S. 565, 1870.

(3) METT: *Zur Innervation der Bauchspeicheldrüse* (russisch). Inaug. Diss., St-Petersburg, 1889, zitiert nach ROTH

(4) ROTH: Zeitschrift für klinische Medicin. Bd. 39, S. 3, 1900.



flüssigkeit eine doppelt konzentrierte Pepsinsalzsäurelösung angefertigt und dazu eine ebenfalls doppeltkonzentrierte Auflösung der Substanzen in destilliertem Wasser zu gleichen Teilen zugefügt wurde.

II. Versuchsergebnisse.

A. Neutralsalze der anorganischen Basen.

Grützner (1) hebt mit Recht hervor, dass, wenn man chemische Stoffe in ihren physiologischen Wirkungen vergleichen will, überhaupt nur äquimolekulare Mengen d. h. solche Lösungen, welche in gleichem Volumen dieselbe Zahl von Molekeln enthalten, in Betracht kommen können. Auch Hübner (2) hat darauf hingewiesen, das von den Halogenwasserstoffsäuren die Flussäure am stärksten auf die Pepsinverdauung wirkt, dann die Salzsäure und weiter die Brom- und Jodwasserstoffsäure folgen, also ihre Verdauungskraft sich *umgekehrt verhält* wie ihre Molekulargewichte.

Um den Einfluss der verschiedenen neutralen Alkalisalze auf die künstliche Magenverdauung zu bestimmen und mit einander zu vergleichen, habe ich äquimolekulare Lösungen derselben in sechs verschiedenen Konzentrationen angewendet. Die normale Lösung 1/1 enthält also das Aequivalentgewicht der Salze, z. B. beim Kochsalz 58,5 gr im Liter Verdauungsaft. Ein Teil Normallösung, 4 mal verdünnt, giebt die nächste Konzentration 1/4, u. s. w.

Die stärksten Lösungen aller Salze haben auf die Verdauung eine sehr stark hemmende Wirkung, doch lässt sich die Grösse derselben in den meisten Fällen nicht näher angeben; denn das geronnene Eiweiss wird durch die Schrumpfung, welche durch die starke Konzentration der Salze verursacht wird, von der Wandung der Glasröhrchen losgerissen, und infolgedessen kann der Verdauungsaft nunmehr auch von der Seite den Eiweisszylinder angreifen. Bei solchen Fällen sieht man an beiden Enden der Röhrchen anstatt der scharfen Schnittflächen unregelmässige, aus mehr oder weniger langen Fäden bestehende Fortsätze des Eiweissgerinnsels, welche eine Messung volkommen unmöglich machen (3).

---

(1) Grützner : Deutsche med. Wochenschrift, 1893, N° 52.
(2) Hübner : Fortschritte d. Med. Bd. 12, S. 163 u. 421, 1894.
(3) Solche Fällen werden unten in den Tabellen durch ? kenntlich gemacht.

1. Natriumchlorid.

Ueber den Einfluss des Kochsalzes auf die Pepsinwirkung liegen folgende Angaben vor.

ALEXANDER SCHMIDT (1) hat zuerst konstatiert, dass der Zusatz von 0,5—0,6 % Kochsalz die Auflösungszeit des dialysierten Eiweisses um das 3—10 fache verzögert. WOLBERG (2) fand bei seinen Versuchen, welche sich mit der Beeinflussung der künstlichen Verdauung von Blutfibrin durch verschiedene Substanzen befassten, dass NaCl in einer Konzentration von 0,25 % die proteolytische Wirkung um 2,6 % beschleunigt, in einer Konzentration von 1 % dagegen um 2,3 % zu verzögern vermag. Bei einem Kochsalzgehalt von 2 % betrug der hemmenden Einfluss 2,3 %, bei einem solchen von 4 % NaCl 4 %, von 6 % NaCl 5,4 % und schliesslich bei 8 % NaCl 44,6 %.

Diese Ergebnisse von WOLBERG, dass Kochsalz in grosser Verdünnung auf die Eiweissverdauung einen günstigen Einfluss besitze, entspricht wohl der althergebrachten Anschauung, indes sind die meisten späteren Forscher zu einem entgegengesetzten Resultate gekommen. PFEIFFER (3) z. B. fand, dass schon ein kleiner Zusatz von Kochsalz (0,24 %) die künstliche Magenverdauung zu hemmen imstande ist, ja dass dieses Salz, wenn man vom Natriumkarbonat absieht, von allen Salzen, welche er untersuchte (Soda, Glaubersalz und Bittersalz) die stärksten hemmenden Wirkungen entfaltet. KLIKOWICZ (4), welcher gleichfalls die Beeinflussung der künstlichen Magenverdauung durch verschiedene Substanzen untersuchte, indem er mittels der Polarisationsmethode die Menge des gebildeten Peptons bestimmte, fand, dass der Zusatz von 0,2 % NaCl die Peptonbildung durchschnittlich um 2,1 %, eine Zugabe von 0,4 % NaCl um 30 %, eine solche von 0,5 % um 15,6 % und von 10 % NaCl um 32 % vermindere. FERRANINI (5) kommt auf Grund von künstlichen Verdauungsversuchen zu dem Ergebnis, dass Kochsalz in den gewöhnlich genossenen Mengen auf die Eiweissverdauung keineswegs störend einwirkt und nur ungewöhnlich grosse Gaben zu schwach wirksamem und stark verdünntem

(1) SCHMIDT, ALEXANDER : Pflüger's Archiv. Bd. 13, S. 97, 1876.

(2) WOLBERG : Ibid., Bd. 22, S. 297, 1880.

(3) PFEIFFER : *Ueber d. Einfluss einiger Salze auf verschied. künstl. Verdauungsvorgänge* Sep. Abdr. aus d. Mitteilungen d. amtlichen Lebensmittel-Untersuchungsanstalt zu Wiesbaden, N° 883-84 ; zitiert nach KLIKOWICZ (l. c.).

(4) KLIKOWICZ : l. c.

(5) FERRANINI : Riforma Med., VI, S. 188, 1890, zitiert nach SCHMIDT's Jahrbücher, Bd. 229, S. 151, 1891.



Magensaft zugesetzt, dieselbe hemmt. HUSEMANN (1) giebt an, dass grössere Mengen von Kochsalz (mehr als 3 % in der Verdauungsflüssigkeit) auf Eiweisstoffe nicht nur nicht lösend, sondern koagulierend wirken. Auf Grund seiner Verdauungsversuche, bei welchen mittels der Biuretreaktion photometrisch die Eiweiss-bezw. Peptonmengen bestimmt wurden, gelangte KLUG (2) zu dem Schlusse, dass 0,5 % Kochsalzgehalt bereits die Magenverdauung deutlich abschwächt; er sagt darüber : « Das Kochsalz, mit welchem wir unsere Speisen zu würzen pflegen, hat demnach nicht nur keinen günstigen Einfluss auf die Verdauung, sondern schädigt dieselbe. Dass wir trotzdem das Kochsalz zur Verdauung bedürfen, beruht bekannter Weise in anderen physiologischen Aufgaben desselben » (S. 52). PFLEIDERER (3), welcher nach der GRÜTZNER'schen Methode das mit Karmin gefärbte Fibrin der künstlichen Verdauung unterwarf, sah, dass 1/10 Normal-Kochsalzlösung, ungefähr von der Stärke der physiologischen (0,58 %), die Verdauung deutlich hintanhält. Eine 1/100 Normallösung (0,058 %) hemmt nach diesem Autor die Verdauung nur im Anfange in nachweisbarem Grade.

Wie man aus den oben angeführten Litteraturangaben ersehen kann, gehen die Resultate der einzelnen Forscher sehr auseinander. WOLBERG z.B. hat bei 0,25 % NaCl-Gehalt eine Beschleunigung der Pepsinverdauung gesehen, während PFEIFFER, KLIKOWICZ und andere bei ähnlichen Konzentrationen eine deutliche Verlangsammung konstatiert haben. PFLEIDERER hat sogar schon bei 0,058 % eine hemmende Wirkung des Kochsalzes auf die Pepsinverdauung beobachtet.

Meine Untersuchungen ergaben folgende Resultate.

TABELLE III. — NaCl (Molekulargewicht 58,5).

KONZENTRATION von NaCl		VERDAUENDE KRAFT										
G. M. (4) in 1 Liter	Prozent	Dauer 17 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Mittel
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/1	5,85	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	1,46	1,5	41,66	2,0	36,36	2,0	35,00	2,1	37,50	2,0	31,25	36,69
1/16	0,366	2,6	72,22	4,25	77,27	4,6	80,70	4,7	83,93	5,0	78,12	77,89
1/64	0,0914	3,1	86,11	5,1	92,73	5,5	96,49	5,4	96,43	5,8	90,63	91,48
1/256	0,0228	3,4	94,44	5,2	94,54	5,7	100,00	5,6	100,00	6,0	93,75	96,55
1/1024	0,0057	3,4	94,44	5,3	96,36	5,7	100,00	5,6	100,00	6,1	95,31	97,22
Kontrolle		3,6	100,00	5,5	100,00	5,7	100,00	5,6	100,00	6,4	100,00	100,00

(1) HUSEMANN : Handbuch d. Arzneimittellehre. 3. Aufl. S. 335. Berlin 1892.

(2) KLUG : l. c.

(3) PFLEIDERER : Pflügers' Archiv. Bd. 66, S. 625, 1897.

(4) G. M. = Gramm-Molekül.

Es ist ein überraschende Tatsache, dass *Kochsalz*, obwohl es für unseren Stoffwechsel absolut nötig ist, *selbst in kleinsten Mengen, wie 0,0057 %, noch unzweifelhaft eine hemmende Wirkung auf die Eiweissverdauung ausübt.* Wir müssen aber hervorheben, dass die Resultate nur mit Einschränkung auf die natürlichen Verdauungsvorgänge übertragen werden dürfen; denn das Kochsalz kann ja noch nach verschiedenen anderen Richtungen unsere Magenfunktion, vielleicht auch in günstiger Weise, beeinflussen. SCHÜLE (1) z. B. hat bei der Untersuchung der Verdauung am gesunden Menschen gefunden, dass geringe Menge von Kochsalz (5 gr.) die Verdauung nicht merklich verändern, erst grössere Mengen (16 gr.) die Salzsäureabscheidung und die Gesammtazidität beträchtlich herabsetzen und infolgedessen die Peptonbildung stören Er giebt ferner an, dass selbst grosse Menge von Kochsalz die Entfernung der Speisen aus dem Magen nicht besonders beeinflussen. Letztere Ansicht steht offenbar im Widerspruch zu der Angabe von JAWORSKI (2), welcher, gleichfalls am Gesunden, bei Gegenwart von Kochsalz eine Verlangsammung der physiologischen Magenentleerung beobachten konnte und die günstige Wirkung des Kochsalzes auf die Verdauung eben durch diese Verspätung der Entleerung erklären wollte.

2. Kaliumchlorid.

WOLBERG (3) hat die Ergebnisse seiner Verdauungsversuche mit Kaliumchlorid in folgenden Worten ausgesprochen : « Dieses Salz ist in seiner Wirkung so unbeständig wie ein Herbstwetter. In der kleinsten Quantität (0,5 g) hemmt es, die Hemmung wird aber bei ein g geringer, um bei 2 g sogar in Beschleunigung überzugehen, dann haben wir bei 4 g und 8 g wieder eine Hemmung, und zwar 89 % bei der letzt gebrauchten Menge. » Nach KLIKOWICKZ (4) aber wirkt das Salz auf die Peptonisation dem Kochsalz ganz analog, was auch von PFLEIDERER (5) bestätigt wurde. Die Ergebnisse meiner Versuche sind folgende :

(1) SCHÜLE : Zeitschrift f. klin. Medicin. Bd. 28, S. 461, 1895 u. Bd. 29, S. 49, 1896.
(2) JAWORSKI : Zeitschrift f. Biologie, Bd. 19. S. 397. 1883.
(3) WOLBERG : l. c., S. 300.
(4) KLIKOWICZ : l. c., S. 383.
(5) PFLEIDERER : l. c., S. 625.

TABELLE IV. — KCl (Molekulargewicht 74,5).

KONZENTRATION von KCl		VERDAUENDE KRAFT										
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 17 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Mittel
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/1	7,45	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	1,86	1,6	44,44	2,0	36,36	2,0	35,09	2,2	38,60	2,4	37,50	38,40
1/16	0,466	2,7	75,00	4,2	76,36	4,9	85,96	4,75	83,33	5,2	81,25	80,38
1/64	0,116	3,4	94,44	4,95	90,00	5,2	91,23	5,35	93,86	6,1	95,31	92,97
1/256	0,0291	3,4	94,44	5,2	94,54	5,4	94,73	5,5	96,49	6,3	98,44	95,74
1/1024	0,0073	3,4	94,44	5,2	94,54	5,6	98,25	5,7	100,00	6,4	100,00	97,57
Kontrolle		3,6	100,00	5,5	100,00	5,7	100,00	5,7	100,00	6,4	100,00	100,00

Man sieht auch hier eine *deutlich hemmende Wirkung bei jeder Konzentration des Salzes* und niemals eine Beschleunigung, welche WOLBERG bei einer Konzentration von 2 % beobachten konnte. Die Stärke der Wirkung ist ebenfalls der des Kochsalzes sehr ähnlich, sodass man daraus schliessen kann, dass dieselbe nur eine Salzwirkung, d. h. eine physikalische sei, da ein spezifischer Einfluss der *Kalisalze*, wie er auf die lebenden Zellen allgemein angenommen wird, bei unseren Versuchen nicht zum Vorschein gekommen ist.

8. Ammoniumchlorid.

Auch bei diesem Salze hat WOLBERG (l. c. S. 32) eine sehr unregelmässige Wirkung auf die Pepsinverdauung gesehen. Nach ihm beschleunigt der 4 % Salmiakgehalt die Verdauung um 0,4 %, während bei 2 % eine Hemmung von 3,4 %, bei 1 % eine solche von 3,7 % konstatiert wurde. Bei 8 % Salzgehalt beträgt die hemmende Wirkung nur 2,6 %. Nach PFLEIDERER (l. c. S. 625) hält das Salz die Verdauung nahezu in gleicher Weise hintan, wie die äquimolekularen Lösungen des Kochsalzes. Aus seinen Angaben ist zu ersehen, dass Salmiak vielleicht etwas stärker hemmend wirkt als das letztgenannte Salz. Meine Ergebnisse sind folgende:

TABELLE V. — NH_4Cl (Molekulargewicht 53,5).

KONZENTRATION von NH_4Cl		VERDAUENDE KRAFT								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 17 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Mittel
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/1	5,35	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	1,34	1,6	44,44	2,0	35,09	2,5	41,66	2,7	42,19	40,84
1/16	0,334	2,9	80,55	5,0	87,72	5,0	83,33	4,8	75,00	81,67
1/64	0,0837	3,5	97,22	5,5	96,49	5,9	98,33	6,0	93,75	96,45
1/256	0,0210	3,6	100,00	5,7	100,00	6,0	100,00	6,1	95,31	98,83
1/1024	0,0052	3,6	100,00	5,7	100,00	6,0	100,00	6,3	98,44	99,61
Kontrolle		3,6	100,00	5,7	100,00	6,0	100,00	6,4	100,00	100,00

Hier konnte ich also die Angaben von WOLBERG gleichfalls nicht bestätigen, sondern ich kam vielmehr zur Ueberzeugung, dass *Salmiak analog dem Kochsalz in allen Konzentrationen die Pepsinverdauung deutlich hemmt.*

4. Natriumbromid.

Verdauungsversuche mit diesem Salze liegen, — so weit mir bekannt ist, — bis jetzt nicht vor. Die Ergebnisse meiner Versuche sind in folgender Tabelle wiedergegeben :

TABELLE VI. — NaBr + $2H_2O$ (Molekulargewicht 139).

KONZENTRATION von NaBr		VERDAUENDE KRAFT										
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 14 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Mittel %
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	
1/1	13,9	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	3,475	1,9	33,33	1,9	34.54	2,0	35,89	2,0	35,71	2,3	35,94	34,92
1/16	0,869	3,2	56,14	3,35	61,00	3,5	61,40	4,0	71.43	4,0	62,50	62,49
1/64	0,2172	4,5	78,95	4,8	87,27	5,0	87,72	5,25	93,75	5,2	81,25	85,79
1/256	0,0543	5,3	92,98	5,15	93,63	5,6	98,25	5,6	100,00	6,0	93,75	95,72
1/1024	0,0136	5,6	98,24	5,35	97,27	5,6	98,25	5,6	100,00	6,4	100,00	98,75
Kontrolle		5,7	100,00	5,5	100,00	5,7	100,00	5,6	100,00	6,4	100,00	100,00

5. Kaliumbromid.

KLIKOWICZ (l. c. S. 392) fand, dass Bromkali in einer Konzentration von 0,2 % die Pepsinverdauung um 5,2 % hemmt und dass die Hemmung bei einem Salzgehalt von 0,4 % auf 11,2 % steigt. Im folgenden die Resultate meiner Versuche :

TABELLE VII. — KBr (Molekulargewicht 119).

KONZENTRATION von KBr		VERDAUENDE KRAFT										
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 14 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Mittel %
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	
1/1	11,9	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	2,975	2,0	35,09	2,0	36,36	1,8	31,58	2.2	38,60	2,4	37,50	35,82
1/16	0,744	3.35	58,77	3,6	65,45	3.8	66,66	4.1	71,93	3,9	60,94	64,76
1/64	0.186	4,6	80,70	4,9	89,09	5,0	87,72	5,2	91,23	5,7	89,06	87,56
1/256	0,0465	5,3	92,98	5,35	97,27	5,5	96,49	5.6	98,25	6,0	93,75	95,75
1/1024	0.0116	5.6	98,24	5,45	99,09	5,6	98,25	5,7	100,00	6,0	93,75	97,87
Kontrolle		5,7	100,00	5,5	100,00	5,7	100,00	5,7	100,00	6,4	100,00	100,00

6. Ammoniumbromid.

TABELLE VIII. — NH_4Br (Molekulargewicht 98).

KONZENTRATION von NH_4Br		VERDAUENDE KRAFT								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 14 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Mittel
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/1	9,8	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	2,45	2,0	36,36	2,0	35,09	2,0	36,20	2,3	35,94	35,90
1/16	0,61	3,6	65,45	4,0	70,18	4,15	71,55	4,5	70,30	69,37
1/64	0,153	5,0	90,90	5,3	92,98	5,3	91,38	5,5	85,93	90,30
1/256	0,038	5,4	98,18	5,6	98,25	5,8	100,00	5,6	87,50	95,68
1/1024	0,0095	5,5	100,00	5,7	100,00	5,8	100,00	6,4	100,00	100,00
Kontrolle		5,5	100,00	5,7	100,00	5,8	100,00	6,4	100,00	100,00

Die drei Bromide besitzen eine den Chloriden analoge Wirkung auf die Magenverdauung. PUTZEYS (1), welcher den Einfluss von Jodkalium und Bromkalium auf die Magenverdauung studierte, ist der Meinung, dass aus diesen beiden Salzen durch die Salzsäure des Magensaftes Jod-bezw. Bromwasserstoffsäure gebildet werden, welche aber nur dadurch eine verdauungsstörende Wirkung ausüben, dass sie, obwohl sie die Salzsäure bis zu einem gewissen Grade ersetzen können, schwächer verdauend wirken als jene. BUCHHEIM (2) glaubt ebenfalls, dass Jod- und Bromkalium sich wenigstens teilweise in die entsprechenden Natriumverbindungen umsetzen, und dabei vielleicht auch etwas Jod- und Bromwasserstoffsäure in Freiheit gesetzt wird. Doch sagt er : « Diese Reactionen haben jedoch auf die chemischen Vorgänge im Magen keinen nachweisbaren Einfluss. » Aus meinen Protokollen ist zu ersehen, dass die Bromide nur in geringem Grade stärker hemmend auf die Magenverdauung wirken als die Chloride. Man darf also annehmen, dass es sich auch hier der Hauptsache nach um eine *Molekularwirkung der Salze und weniger um eine spezifische Wirkung des Bromions handelt.*

7. Natriumjodid.

PFLEIDERER (3) sah, dass eine 1/10 Normallösung von Natriumjodid die Pepsinverdauung nahezu vollständig aufhebt, eine 1/100 Normallösung dieselbe jedoch nur im Anfang des Versuches deulich vermindert. Die Ergebnisse meiner Experimente sind in folgender Tabelle enthalten.

(1) PUTZEYS : Bull. de l'Acad. royale de méd. de Belgique, N° 11, S. 104-213; zitiert nach MALY, J.-B. d. Tierchemie, Bd. 7, S. 279, 1877.

(2) BUCHHEIM : Lehrbuch d. Arzneimittellehre, 3. Aufl. S. 110, Leipzig, 1878.

(3) PFLEIDERER : l. c.

TABELLE IX. — $NaJ + 2H_2O$ (Molekulargewicht 186).

KONZENTRATION von NaJ		VERDAUENDE KRAFT								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 17 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Mittel
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/1	18.6	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	4.65	1,4	38,88	1,5	26,35	2,0	33.33	2,0	31,25	32,45
1/16	1,162	1,4	38,88	2,0	35,09	2,0	33,33	2,0	31,25	34,64
1/64	0,291	2,7	75,00	4,2	73,68	4,3	71,66	4,3	67,19	71,88
1/256	0,0726	3,1	86,11	5,2	91,23	5,6	93,33	5,5	85,93	89,15
1/1024	0,0182	3,5	97,22	5,7	100,00	6,0	100,00	5,6	87,50	96,18
Kontrolle		3,6	100,00	5,7	100,00	6,0	100,00	6,4	100,00	100,00

8. Kaliumjodid.

In der mehrfach zitierten Arbeit von Klikowicz finden wir die Angabe, dass Jodkalium die Verdauung ungefähr doppelt so stark beeinträchtigt als das Bromkalium (s. o.). Nach Pfleiderer verhält sich das Salz in Bezug auf die Pepsinverdauung dem Jodnatrium ganz analog. Die Resultate meiner Versuche zeigten folgendes.

TABELLE X. — KJ (Molekulargewicht 166).

KONZENTRATION von KJ		VERDAUENDE KRAFT								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 17 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Mittel
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/1	16,6	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	4,15	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/16	1,037	1,4	38,88	2,0	35,09	2,5	41,66	2,0	31.25	36,72
1/64	0,259	2,8	77,77	4,5	78,95	4,6	76,66	5,0	78,12	77,87
1/256	0,065	3,2	88,88	5,2	91,23	5,6	93,33	5,8	90,63	91,02
1/1024	0,0162	3,3	91,11	5,5	96,49	6,0	100.00	6,1	95,31	95,73
Kontrolle		3,6	100,00	5,7	100,00	6,0	100,00	6,4	100,00	100,00

9. Ammoniumjodid.

TABELLE XI. — NH_4J (Molekulargewicht 144).

KONZENTRATION von NH_4J		VERDAUENDE KRAFT								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 17 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Mittel
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/1	14,4	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	3,6	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/16	0,9	1,4	38,88	3,0	52,63	2,2	36,66	2,7	42,19	49,59
1/64	0,225	2,6	72,22	5,6	98,25	4,6	76,66	4,0	62,50	77,41
1/256	0,056	3,1	86,11	5.7	100,00	5,2	86,66	5,5	85.93	89,67
1/1024	0,014	3,3	91,11	5,7	100,00	5,6	93,33	6,0	93,75	94,55
Kontrolle		3,6	100,00	5,7	100,00	6,0	100,00	6,4	100,00	100,00

Ueberblicken wir noch einmal die gegebenen Versuchsresultate, so fällt es ohne Weiteres auf, dass *in Uebereinstimmung mit den Angaben von* KLIKOWICZ, *die Jodide, (l. c. S. 381) die Pepsinverdauung am stärksten schädigen.*

Dies scheint einerseits von der im Vergleich zur Bromwasserstoffsäure schwächer verdauenden Wirkung der Jodwasserstoffsäure abzuhängen, welche beide, wie schon hervorgehoben, in der Verdauungsflüssigkeit durch Umsetzung entstehen, andererseits, vielleicht in überwiegendem Masse, auf dem Freiwerden von Jod in der Pepsinsalzsäurelösung zu beruhen.

Wenn man nämlich eine jodidhaltige Verdauungsflüssigkeit bei Bruttemperatur stehen lässt, so sieht man schon nach wenigen Stunden je nach der Konzentration der Salze mehr oder weniger deutliche Gelbfärbung eintreten. Die konzentrierte Lösung ist nach ungefähr 12 Stunden sogar schon stark gebräunt. Dieses freie Jod könnte entweder die Tätigkeit des verdauenden Enzyms schädigen, oder aber, in Bindung mit dem Eiweissmolekül, dessen Widerstandsfähigkeit gegenüber der Pepsinssalzsäure erhöhen.

10. Natriumnitrat.

Nach WOLBERG (l. c S. 299) hemmt das Salz in allen von ihm angewandten Mengen (0,5—8 %) die Verdauung. Die Hemmung war klein bei geringen Salzzusätzen, sie wuchs allmählich bei grösseren Konzentrationen, um bei 8 % Salzgehalt ungefähr 70 % zu betragen. Meine Versuche ergaben folgendes Resultat :

TABELLE XII. — $NaNO_3$ (Molekulargewicht 85)

KONZENTRATION von $NaNO_3$		VERDAUENDE KRAFT								
		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Mittel
G. M. in 1 Liter	Prozent	mm.	%	mm.	%	mm	%	mm.	%	%
1/1	8,5	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	2,12	1,9 ?	28,36 ?	1,8 ?	31,85 ?	1,5 ?	25,42 ?	2,0 ?	31,25 ?	29,15 ?
1/16	0,53	2,1	31.34	2,8	49,12	3,0	50,85	2,9	45,31	44,18
1/64	0,13	4,8	71,64	4,6	80,70	4,9	83,05	4,8	75,00	77,60
1/256	0,033	6,0	89,55	5.5	96,49	5.5	93,22	5,9	92,19	92,86
1/1024	0,008	6,3	94,03	5,7	100,00	5,7	96,61	6,1	95,31	96,49
	Kontrolle	6,7	100,00	5,7	100,00	5,9	100,00	6,4	100,00	100,00

11. Kaliumnitrat.

Dieses Salz hemmt nach WOLBERG gleichfalls in allen Konzentrationen die verdauende Wirkung der Pepsinsalzsäure, doch ist der Grad der Schädigung erst bei 6 % beträchtlich. Bei einer Konzentration von 8 %



wird die Verdauung auf die Hälfte eingeschränkt. Das Salz wirkt nach diesem Autor schwächer als die entsprechende Natriumverbindung. Meiner Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben.

TABELLE XIII. — KNO_3 (Molekulargewicht 101).

KONZENTRATION von KNO_3		VERDAUENDE KRAFT								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 16 h. mm.	Dauer 16 h. %	Dauer 16 h. mm.	Dauer 16 h. %	Dauer 16 h. 30 m. mm.	Dauer 16 h. 30 m. %	Dauer 16 h. mm.	Dauer 16 h. %	Mittel %
1/1	10,1	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	2,52	2,5 ?	37,31 ?	2,0 ?	35,09 ?	1,8 ?	30.51 ?	2,0 ?	31,25 ?	33,54 ?
1/16	0,63	2,6	38,80	3,0	52.63	3,0	50,85	3,0	46,88	47,29
1/64	0,1578	5,3	79,10	5,0	87,72	4,9	83,05	5,0	78,12	82,00
1/256	0,0394	6,0	89,55	5,3	92,98	5,6	94 91	6,0	93,75	92,80
1/1024	0,00986	6,0	89,55	5,7	100,00	5,9	100,00	6,3	98,44	97,00
	Kontrolle	6,7	100,00	5,7	100,00	5,9	100,00	6,4	100,00	100,00

12. Ammoniumnitrat.

Noch schwächer soll nach WOLBERG das Ammoniumsalz auf die Verdauung einwirken, da dieselbe bei einem Salzgehalt von 8 % nur um 7,5 % vermindert wird. Meine Versuche zeigten folgendes Verhalten.

TABELLE XIV. — NH_4NO_3 (Molekulargewicht 80).

KONZENTRATION von NH_4NO_3		VERDAUENDE KRAFT								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 16 h. mm.	Dauer 16 h. %	Dauer 16 h. mm.	Dauer 16 h. %	Dauer 16 h. 30 m. mm.	Dauer 16 h. 30 m. %	Dauer 16 h. mm.	Dauer 16 h. %	Mittel %
1/1	8,0	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	2,0	2,5 ?	37,31 ?	1,8 ?	31,58 ?	2,1 ?	36,84 ?	2,0 ?	31,25 ?	34,24 ?
1/16	0,5	2,5	37,31	3,0	52,63	3,0	52,63	3,0	46,88	47,36
1/64	0,12	4,8	71.64	5,2	91,23	4,8	84,21	5,4	84,38	82.86
1/256	0,03	6,0	89,55	5,6	98,25	5,6	98,25	6,0	93,75	94,95
1/1024	0,008	6,6	98,50	5,7	100,00	5,6	98,25	6,1	95,31	98,01
	Kontrolle	6,7	100,00	5,7	100,00	5,7	100,00	6,4	100,00	100,00

Die Versuche, welche mit äquimolekularen Mengen der genannten drei Nitrate angestellt wurden, ergaben also, dass *alle eine beinahe gleiche verdauungshemmende* Wirkung besitzen. Ein Unterschied zwischen diesen drei Salzen, wie er von WOLBERG konstatiert wurde, konnte nicht beobachtet werden. *Die Nitrate scheinen übrigens den Verdauungsvorgang etwas stärker schädigend zu beeinflussen als die äquimolekularen Lösungen der Halogenverbindungen.*

13. Natriumsulfat.

Wir finden in der Arbeit von WOLBERG eine etwas merkwürdige Angabe, die sich auf die verdauungsstörende Wirkung des krystallisierten



und des krystallwasserfreien Natriumsulfates bezieht. Er sagt: « 0,5 g (in 100,0) amorphes Na_2SO_4 hemmt die Verdauung um 14,5 %, hingegen 1,0 g krystallisches nur um 2,2 %. 2,0 g wasserfreien Na_2SO_4 hemmen um 90,8 %, 2,0 g krystallisches nur um 4 % ». (l. c. S. 299). Wie man aus dem Krystallwassergehalt des Salzes berechnen kann, entspricht 1 gr. der Glaubersalzkrystalle nicht ganz, 0,5 gr. krystallwasserfreien Salzes.

Nach WOLBERG aber hemmt 1,0 gr. des krystallisierten Salzes um 2,2 % und 0,5 gr. wasserfreien Salzes ungefähr 7 mal stärker (d. h. um 14,5 %) die verdauende Wirkung der Pepsinsalzsäure. PFEIFFER, dessen Originalarbeit mir leider nicht zugänglich war, fand, dass unter den vier von ihm untersuchten Salzen das Bittersalz die Verdauung am wenigsten stört, die grösste hemmende Wirkung vom Kochsalz ausgeübt wird und das schwefelsaure und kohlensaure Natron eine Mittelstellung einnehmen. (zitiert nach KLIKOWICZ S 388). Wir wissen zwar nicht, ob er zu seinen Versuchen das krystallwasserfreie oder das krystallisierte Salz benutzte, doch ist er sehr wahrscheinlich, dass dabei gleichprozentische, nicht aber äquimolekulare Lösungen zur Anwendung kamen. Wenn dem so wäre, würde es leicht begreiflich sein, dass die Lösung der Substanzen mit hohem Molekulargewicht, wie Glauber- und Bittersalz, gegenüber der gleichprozentigen Lösung des Kochsalzes nur schwächere Wirkungen entfalten kann. KLIKOWICZ (l. c. S. 396) sah eine deutliche, verdauungshemmende Wirkung bei 0,4 und 0,5 % Natriumsulfatzusatz.

PFLEIDERER (l. c. S. 626), der seine Versuche mit den äquimolekularen Lösungen verschiedener Salze anstellte, gelangte dabei zu dem Ergebnis, dass « Lösungen von 1/2000, ja sogar von 1/10000 Normal-Salzgehalt (das ist für trocknes Glaubersalz 0,007, beziehungsweise 0,0014 %) die Verdauung in auffälliger Weise stören, wenn diese Salze Sulfate sind. » Er ist daher der Ansicht, dass man eine spezifisch schädigende Wirkung der Sulfate auf die Pepsinsverdauung annehmen muss. Meine ebenfalls mit äquimolekularen Lösungen ausgeführten Versuche ergaben folgendes:

TABELLE XV. — $Na_2SO_4 + 10H_2O$ (Molekulargewicht 322).

KONZENTRATION von Na_2SO_4		VERDAUENDE KRAFT								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h 30 m.		Dauer 16 h.		Mittel %
		mm.	%	mm.	%	mm	%	mm.	%	
1/1	32,2	?	?	?	?	?	?	?	?	;
1/4	8,05	1,5 ?	25,00 ?	1,0 ?	17,54 ?	1,0 ?	17,24 ?	1,5 ?	23,44 ?	20,80 ?
1/16	2,01	2,5 ?	41,66 ?	2,0 ?	35,09 ?	2,1 ?	36,20 ?	2,3 ?	35,94 ?	37,22 ?
1/64	0,503	3,6	60,00	3,5	61,40	3,3	56,89	4,0	62,50	60,20
1/256	0,125	5,5	91,66	5,0	87,72	5,0	86,20	5,1	79,68	86,31
1/1024	0,031	5,6	93,33	5,5	96,49	5,5	94,83	5,8	90,63	93,82
Kontrollversuch		6,0	100,00	5,7	100,00	5,8	100,00	6,4	100,00	100,00

14. Kaliumsulfat.

Nach Wolberg (l. c. 301) wirkt auch dieses Salz hemmend auf die Verdauung ein, wenn auch nur in minimalem Grade. So betrug der hemmende Einfluss bei 8 % Salzgehalt nicht mehr als 28 %, (der gleichprozentigen Lösung des KCl aber nach diesem Autor 89 % und der 4 % Na_2SO_4 Lösung sogar 93,7 %). In kleinen Mengen, 0,5 %, konnte selbst eine geringe Beschleunigung der fermentativen Vorgänge beobachtet werden. Meine Resultate waren folgende :

TABELLE XVI. — K_2SO_4 (Molekulargewicht 174).

KONZENTRATION von K_2SO_4		VERDAUENDE KRAFT						
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 20 h. mm.	Dauer 20 h. %	Dauer 19 h. mm.	Dauer 19 h. %	Dauer 19 h. mm.	Dauer 19 h. %	Mittel %
1/1	17,4 (1)	—	—	—	—	—	—	—
1/4	4,35	2,0 ?	28,57 ?	?	?	1,5 ?	22,73 ?	25,65 ?
1/16	1,087	3,0 ?	42,86 ?	2,5 ?	35,71 ?	2,0 ?	30,30 ?	36,29 ?
1/64	0,272	4,0	57,14	4,0	57,14	3,2	48,48	54,25
1/256	0,068	5,6	80,00	5,3	75.71	5,0	75,75	77.15
1/1024	0,017	6,5	92,86	6,1	87,14	6,0	90,90	90,30
Kontrollversuch		7,0	100,00	7,0	100,00	6,6	100,00	100,00

15. Ammoniumsulfat.

Die Wirkung dieses Salzes auf die Magenverdauung ist nach Wolberg (l. c. S. 302) der des Kaliumsulfates sehr ähnlich. Klug (l. c. S. 51) giebt ebenfalls an, dass das Salz schon in minimalen Mengen (0,005 %) die Pepsinverdauung hemmt. Dazu unsere Versuche :

TABELLE XVII. — $(NH_4)_2SO_4$ (Molekulargewicht 132).

KONZENTRATION von $(NH_4)_2SO_4$		VERDAUENDE KRATF								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 16 h. mm.	Dauer 16 h. %	Dauer 16 h. mm.	Dauer 16 h. %	Dauer 16 h. 30 m. mm.	Dauer 16 h. 30 m. %	Dauer 16 h. mm.	Dauer 16 h. %	Mittel %
1/1	13,2	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	3,3	1.5 ?	25,00 ?	1,0 ?	17,54 ?	1,0 ?	17,24 ?	1,0 ?	15,62 ?	18,80 ?
1/16	0,82	2,5	41,66	2,0 ?	35,09 ?	2,0 ?	34,48 ?	2,0	31,25	34,62 ?
1/64	0,205	3,1	51,66	3,5	61,40	3,3	56,89	3,6	56,25	56,55
1/256	0,051	5,1	85,00	5,0	87.72	5.0	86.20	5,0	78.12	84,26
1/1024	0,0128	5,7	95,00	5,5	92,98	5,3	91,38	5,7	89,06	92,10
Kontrollversuch		6,0	100,00	5,7	100,00	5,8	100,00	6,4	100,00	100,00

Vergleichen wir die Resultate der drei Sulfate mit denen der Nitrate und der Halogenverbindungen, so sehen wir unleugbar stärker hemmende Eigenschaften der

(1) Eine Lösung von dieser Konzentration ist nicht herzustellen.

Sulfate gegenüber den anderen Salzen. Diese Tatsache, die auch von PFLEIDERER angegeben wurde, (s. o.) geht wohl mit seinem Befunde Hand in Hand, dass unter verschiedenen von ihm untersuchten organischen und anorganischen Säuren die Schwefelsäure am wenigsten die Pepsinverdauung ermöglicht und selbst in minimalen Mengen die Wirkung der Pepsinsalzsäure am stärksten schädigt(1). GRÜTZNER sieht daher die Schwefelsäure geradezu als ein Gift für das Pepsinferment an. (PFLEIDERER, . c. S. 623).

16. Magnesiumsulfat.

Die Wirkung dieses Salzes auf die Magenverdauung ist, entsprechend der Angabe von PFLEIDERER, (l. c. S. 626) eine stark hemmende und gleicht beinahe der der Alkalisulfate.

TABELLE XVIII. — $MgSO_4 + 7\ H_2O$ (Molekulargewicht 246).

KONZENTRATION von $MgSO_4$		VERDAUENDE KRAFT								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Mittel %
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	
1/1	24,6	?	?	?	?	?	?	?	?	?
1/4	6,15	1.5 ?	25,00 ?	1,0 ?	17,54 ?	1,5 ?	25,00 ?	2,0 ?	31,25 ?	24.70 ?
1/16	1,54	2,4	40,00	2,0	35,09	2,0	33,33	2,3	35,94	36,09
1/64	0,38	4,0	66,66	3,5	61,40	3,7	61,66	4,0	62,50	63,06
1/256	0,098	5,2	86,66	5,0	87,72	5,0	83,33	5,0	78,12	83.96
1/1024	0,025	6,0	100,00	5,5	96,49	5,5	96,66	5,8	90,63	95.95
Kontrollversuch		6,0	100,00	5,7	100,00	6,0	100,00	6,4	100,00	100,00

17. Kaliumchlorat.

TABELLE XIX. — $KClO_3$ (Molekulargewicht 122,5).

KONZENTRATION		VERDAUENDE KRAFT						
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 20 h.		Dauer 19 h.		Dauer 19 h.		Mittel %
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	
1/1	12,25 (2)	—	—	—	—	—	—	—
1/4	3,06	2,0 ?	28,57 ?	2,1 ?	30,00 ?	2,0 ?	30,30 ?	29,62 ?
1/16	0,765	4,0	57,14	4,0	57,14	3,8	57,57	57,28
1/64	0,191	6,0	85,71	5,9	84,28	5.2	78,78	82,92
1/256	0,048	6,6	94.28	6,6	94,28	6,1	92,42	93,66
1/1024	0,012	7,0	100,00	7,0	100,00	6,5	98.48	99,50
Kontrollversuch		7,0	100,00	7,0	100,00	6,6	100,00	100,00

Man sieht auch hier eine hemmende Wirkung, aber nicht in so hohem Grade wie bei den Sulfaten.

(1) Diese teilweise von GRÜTZNER angestellten Versuche sind in der Arbeit von PFLEIDERER veröffentlicht worden.

(2) Diese Lösung kann man nicht herstellen.



18. Borax.

Nach WOLBERG (l. c. S. 303) beschleunigt das Salz bei 0,5 % die Verdauung ein wenig, hemmt aber in Lösungen von 1,0 % an dieselbe in rasch zunehmendem Grade, sodass bei 8 % die Verdauung vollständig aufgehoben wird. Meine Resultate sind in folgender Tabelle enthalten.

TABELLE XX. — $Na_2B_4O_7$ (Molekulargewicht 382).

KONZENTRATION von $Na_2B_4O_7$		VERDAUENDE KRAFT								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/1	38,2 (1)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1/4	9,55	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1/16	2,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1/64	0,6	3,5	63,63	4.5	63,38	4,5	64,28	5,0	65,80	64.27
1/256	0,15	5,3	96,36	6,5	91.55	6,1	98,57	6,8	89,47	94,00
1/1024	0,037	5,6	100.00	7,1	100,00	7,0	100,00	7,6	100,00	100,00
Kontrollversuch		5,6	100,00	7,1	100,00	7.0	100,00	7,6	100.00	100,00

Der hemmende Einfluss ist bei diesem Salze sehr eigenartig. *Bei schwächeren Konzentrationen hemmt es nur wenig, bei stärkeren plötzlich sehr erheblich, und schon bei einer Konzentration von 1/16 Normallösung wird die Verdauung vollkommen hintangehalten.*

19. Natriumazetat.

TABELLE XXI. — $CH_3COONa + 3\ H_2O$ (Molekulargewicht 136).

KONZENTRATION von CH_3COONa		VERDAUENDE KRAFT										
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 16 h.		Dauer 16 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/1	13,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1/4	3,4	Spur	Spur	Spur	Spur	0	0	Spur	Spur	0	0	Spur
1/16	0,85	4,0	59,70	4,7	69,12	1,0	15,38	1,0	14,29	3,0	38,96	39,49
1/64	0,212	6,0	89,55	6,5	95,59	5,4	83,07	5,7	81,43	7,0	90,91	88,11
1/256	0,053	6,7	100,00	6,5	95,59	6,3	96,92	6,9	98,57	7,5	97,40	97,70
1/1024	0,0133	6,7	100,00	7,0	102,94	6,5	100,00	7,2	102,86	7,9	102,60	101,68
Kontrollversuch		6,7	100,00	6,8	100,00	6,5	100,00	7,0	100 00	7,7	100,00	100,00

(1) Eine Lösung von dieser Konzentration ist nicht herzustellen.

20. Kaliumazetat.

TABELLE XXII. — CH_3COOK (Molekulargewicht 98).

KONZENTRATION von CH_3COOK		VERDAUENDE KRAFT										
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 16 h.		Dauer 16 h. 30 m.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/1	9,8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1/4	2,45	Spur	Spur	Spur	Spur	0	0	0	0	0	0	0
1/16	0,61	5,0	74,62	5,0	73,53	1,5	23,08	1,0	14,29	2,7	35,06	44,12
1/64	0,15	6,2	92,54	6,5	95,59	5,2	80,00	6,0	85,71	7,4	96,10	89,99
1/256	0,038	6,4	95,52	6,55	96,32	6.1	93,85	7,0	100,00	7,5	97,40	96,62
1/1024	0,009	7,0	104,48	6,9	101,47	6,4	93,46	7,1	101.43	7,6	98 70	100,91
Kontrollversuch		6,7	100,00	6,8	100,00	6,5	100,00	7,0	100,00	7,7	100,00	100,00

21. Ammoniumazetat.

TABELLE XXIII. — CH_3COONH_4 (Molekulargewicht 77).

KONZENTRATION von CH_3COONH_4		VERDAUENDE KRAFT								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/1	7,7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1/4	1,92	Spur	Spur	0	0	0	0	0	0	0
1/16	0,48	0,5	7,14	Spur	Spur	1,0	15,38	1,6	20,78	14.43
1/64	0,12	6,3	90,00	6,3	90,00	5,8	89,23	7,1	92,20	90,36
1/256	0,03	6,9	98,57	6,6	94,28	6,0	92,31	7,7	100,00	96,29
1/1024	0,0075	7,0	100,00	7,0	100,00	6,3	96,92	8,0	103,89	100,20
Kontrollversuch		7,0	100,00	7,0	100,00	6,5	100,00	7,7	100,00	100,00

Hier zum ersten Male, bei einem minimalen Gehalt an Azetaten (1/1624) sehen wir eine zwar kleine, jedoch unzweifelhafte Beschleunigung der Pepsinverdauung, welche aber schon bei einem Gehalt von 1/256 der hemmenden Wirkung Platz macht. Ferner bemerken wir ein dem borsauren Salze sehr ähnliches Verhalten des Einflusses der Azetate d. h. eine *sehr rasche Zunahme der hemmenden Wirkung.*

22. Natriumsalizylat.

Feser und FRIEDBERGER (1) geben an, das die Salizylsäure in grossen Mengen (0,2 gr. auf 100 c.c.) zu künstlicher Verdauungsflüssigkeit zugefügt, die verdauende Tätigkeit derselben vollständig aufhebt. KLIKOWICZ (l. c. S. 387) konstatierte gleichfalls, dass 2,5 und 5,0 gr. Natrium-

(1) FESER und FRIEDBERGER: Archiv f. wiss. u. prakt. Thierheilkunde. Bd. 1.-2. Heft, 1875, zitiert nach SCHMIDT's Jahrbücher, Bd. 166, S. 125.



salizylat in 500,0 c.c. Flüssigkeit gelöst die Peptonbildung sehr beträchtlich hintanhält. Meine Versuche hatten folgendes Ergebnis :

TABELLE XXIV. — $C_6H_4OH \cdot COONa$ (Molekulargewicht 160).

KONZENTRATION von C_6H_4COONa		VERDAUENDE KRAFT								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 10 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/1	16,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1/4	4,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1/16	1,0	Spur	Spur	0	0	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur
1/64	0,25	3,5	52,24	2,8	43,08	3,0	42,86	4,0	51,95	47,53
1/256	0,0625	5,5	82,09	5,0	76,92	6,0	85,71	6,3	81,82	81,63
1/1024	0,0156	6,2	92,54	6,1	93,85	6,6	94,28	7,1	92,21	93,22
Kontrollversuch		6,7	100,00	6,5	100,00	7,0	100,00	7,7	100,00	100,00

23. Natriumbenzoat.

TABELLE XXV. — C_6H_5COONa (Molekulargewicht 162).

KONZENTRATION von $C_6H_5COO \cdot Na$		VERDAUENDE KRAFT								
G. M. in 1 Liter	Prozent	Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel
		mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/1	16,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1/4	4,05	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1/16	1,01	1,6	25,61	0	0	Spur	Spur	0,7	9,09	8,42
1/64	0,25	4,5	69,23	3,4	52,31	4,9	70,00	5,4	70,13	65,42
1/256	0,063	6,3	96'92	5,5	84,61	6,4	91,43	7.0	90.91	90,97
1/1024	0,016	6,5	100,00	6,2	95.38	7,0	100,00	7,3	94,80	97,54
Kontrollversuch		6,5	100,00	6,5	100,00	7,0	100,00	7,7	100,00	100,00

Die beiden letztgenannten Salze wirken schon bei 1/1024 deutlich hemmend. Diese Wirkung steigt sehr rasch und ist schon bei 1/16 fast maximal.

Zum Vergleich sollen in folgender Tabelle die Durchschnittszahlen aller angeführten Versuche noch einmal zusammengestellt werden :

TABELLE XXVI. — **Verdauende Kraft der Pepsinsalzsäure beim Zusatz von Salzen, in Prozent angegeben.**

SUBSTANZ	1/1	1/4	1/16	1/64	1/256	1/1024
NaCl	?	36,69	77,89	91,48	96,55	97,22
KCl	?	38,40	80,38	92,97	95,74	97,57
NH_4Cl	?	40,84	81,67	96,45	98,83	99,61
NaBr + 2 H_2O	?	34,92	62,49	85,79	95,72	98,75
KBr	?	35,82	64,76	87,56	95,75	97,87
NH_4Br	?	35,90	69,37	90,30	95,98	100,00
NaJ + 2 H_2O	?	32,45	34,64	71,88	89,15	96,18
KJ	?	?	36,72	77,87	61,02	95,73
NH_4J	?	?	49,59	77,41	89,67	94,55
$NaNO_3$	?	29,15 ?	44,18	77,60	92,86	96,49
KNO_3	?	33,54 ?	47,29	82,00	92,80	97,00
NH_4NO_3	?	34,24 ?	47,36	82,86	94,95	98,01
Na_2SO_4 + 10 H_2O	?	20,80 ?	37,22 ?	60,20	86,31	93,82
K_2SO_4	—	25,65 ?	36,29 ?	54,25	77,15	90,30
$(NH_4)_2SO_4$	?	18,80 ?	35,62 ?	56,55	84,26	92,10
$MgSO_4$ + 7 H_2O	?	24,70 ?	36,09	63,06	83,96	95,95
$KClO_3$	—	29,62 ?	57,28	82,92	93,66	99,50
$Na_2B_4O_7$	—	0	0	64,27	94,00	100,00
CH_3COONa + 3 H_2O	0	Spur	39,49	88,11	97,70	101,68
CH_3COOK	0	0	44,12	89,09	96,62	100,91
CH_3COONH_4	0	0	14,34	90,36	96,29	100,20
$C_6H_4OH \cdot COONa$	0	0	Spur	47,53	81,63	93,22
C_6H_5COONa	0	0	8,42	65,42	90,97	97,54

B. Salze der Alkaloide.

Der Einfluss der Alkaloide auf die künstliche Magenverdauung wurde von Wolberg genauer untersucht. Seine Resultate lassen sich am besten in folgender Tabelle wiedergegeben.

TABELLE XXVII. — **Der Einfluss der Alkaloide auf die Verdauung nach Wolberg.**

ALKALOIDE	0,00625 %	0,01250 %	0,03125 %
Morph. hydrochlor.	Hemm. 0,1 %	Hemm. 0,3 %	Hemm. 4,0 %
Strych. purum	Beschl. 2,0 %	» 2;3 %	» 2,6 %
Chin. sulfuricum	» 0,8 %	Beschl. 0,7 %	Beschl. 0,1 %
Veratrin. purum	Hemm. 0,5 %	Hemm. 0,5 %	Hemm. 0,46 %
Narcoticum	» 1,1 %	Beschl. 0,2 %	» 1,7 %
Digitalinum (Merk)	» 0,6 %	Hemm. 0,7 %	» 1,5 %

Wir sehen aus diesen Zahlen, dass nur Chinin in jeder der untersuchten Konzentrationen die Verdauungsvorgänge günstig beeinflusst, dass aber diese Wirkung im umgekehrten Verhältnis zur Menge des Alkaloids steht. Dieser Umstand lässt uns vermuten, dass noch höhere Konzentrationen als die angewandten einen hemmenden Einfluss entfalten werden. Weiter fällt uns das Narkotin durch seine ganz unregelmässige Wirkungen und ferner das Strychnin auf, welches in minimaler Konzentration einen beschleunigenden Einfluss auf die Magenverdauung ausübt.

Die anderen Substanzen dieser Reihe üben eine Wirkung in mehr oder minder hemmendem Sinne aus.

Ich habe Versuche mit 8 Alkaloiden in je 6 Konzentrationen angestellt. Da es unwahrscheinlich erschien, dass die Grösse der Moleküle auf die Verdauung einen so bedeutenden Einfluss ausübt wie bei den anorganischen Substanzen, so habe ich hier gewichtsprozentische Lösungen bereitet. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle niedergelegt:

TABELLE XXVIII. — Morphinum hydrochloricum.

KONZENTRATION in %	VERDAUENDE KRAFT						
	Dauer 19 h.		Dauer 22 h.		Dauer 20 h.		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
2,0	8,0	114.28	10,5	116,66	9,0	112,50	114,48
1,0	7,2	102,86	9,3	103,33	8,3	103,75	103,31
0,1	7,0	100.00	9,0	100,00	8,0	100 00	100,00
0,05	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100.00
0.01	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00
0,001	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00
Kontrollversuch	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00

TABELLE XXIX. — Morphinum sulfuricum.

KONZENTRATION in %	VERDAUENDE KRAFT						
	Dauer 19 h.		Dauer 22 h.		Dauer 20 h		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
2,0	3,0	42,86	4,0	44.44	3,5	43,75	43,68
1,0	4,5	64,28	6,0	66,66	5,3	66,25	65,73
0,1	6,1	87,14	8,5	94,44	7,3	91,25	90,94
0,05	6,5	92,86	8,7	96,66	7,8	97,50	95,67
0,01	6,8	97,14	9,0	100,00	7,9	98,75	98,63
0,001	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00
Kontrollversuch	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00

TABELLE XXX. — Chininum hydrochloricum.

KONZENTRATION in %	VERDAUENDE KRAFT						
	Dauer 19 h.		Dauer 22 h.		Dauer 20 h.		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
2,0 (1)	—	—	—	—	—	—	—
1,0	6,0	85,71	7,5	83,33	7,0	87,50	85,51
0,1	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00
0,05	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00
0,01	7.0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,80	100,00
0,001	7,0	100.00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00
Kontrollversuch	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00

(1) Diese Lösung kann nicht hergestellt werden.



TABELLE XXXI. — Chininum sulfuricum.

KONZENTRATION in %	VERDAUENDE KRAFT Dauer 19 h. mm.	%	Dauer 22 h. mm.	%	Dauer 20 h. mm.	%	Mittel %
2,0 (1)	—	—	—	—	—	—	—
1,0	4,0	57,14	5,3	58,88	4,5	56,25	57,42
0,1	6,1	87,14	8,2	91,11	7.5	93,75	90,66
0,05	6,5	92,86	8,5	94,44	7,8	97,50	94,93
0,01	6,8	97.14	8,7	96,66	8,0	100,00	97,93
0,001	7.0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00
Kontrollversuch	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00

TABELLE XXXII. — Codeïnum phosphoricum.

KONZENTRATION in %	VERDAUENDE KRAFT Dauer 19 h. mm.	%	Dauer 22 h. mm.	%	Dauer 20 h. mm.	%	Mittel %
2,0	6,8	97.14	8,3	92,22	7,5	93,75	94,37
1,0	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00
0,1	7,0	100,00	9.0	100,00	8,0	100,00	100,00
0,05	7,0	100.00	9,0	100,00	8.0	100,00	100.00
0,01	7.0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00
0,001	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00
Kontrollversuch	7,0	100.00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00

TABELLE XXXIII. — Cocainum hydrochloricum.

KONZENTRATION in %	VERDAUENDE KRAFT Dauer 16 h. mm.	%	Dauer 16 h. mm.	%	Dauer 16 h. mm.	%	Mittel %
2,0	4,5	69,23	4,8	87,27	5,5	91,66	82,72
1,0	5,6	86,15	5,4	98,18	5,6	93,33	92,55
0,1	6,5	100,00	5,4	98,18	5,7	95,00	97,73
0,05	6,5	100,00	5,4	98,18	5,8	96,66	98,28
0,01	6,5	100,00	5,4	98,18	5,8	96,66	98,79
0,001	6,5	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00
Kontrollversuch	6,5	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00

TABELLE XXXIV. — Atropinum sulfuricum.

KONZENTRATION in %	VERDAUENDE KRAFT Dauer 16 h. mm.	%	Dauer 16 h. mm.	%	Dauer 16 h. mm.	%	Mittel %
2,0	3,6	53,84	2.5	45 45	2,5	41,66	46,98
1,0	5.0	76,92	3,6	65,45	4,0	66,66	69,68
0,1	6.0	92.30	5,0	90,91	5,0	83,33	88,85
0,05	6,5	100,00	5,1	92,73	5,4	90,00	94,24
0,01	6,5	100.00	5,3	96,36	5,6	93,33	96,56
0,001	6,5	100,00	5,4	98,18	5,8	96,66	98,28
Kontrollversuch	6,5	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00

(1) Diese Lösung kann nicht hergestellt werden.

TABELLE XXXV. — Strychninum nitricum.

KONZENTRATION in %	VERDAUENDE KRAFT						
	Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
2,0	5,0	72,92	4,1	74,54	4,8	80,00	77,15
1,0	5,2	80,00	5,0	90,91	5,5	91,66	87,52
0,1	6,5	100,00	5,4	98.18	5,6	93,33	97,17
0,05	6,5	100,00	5,4	98,18	5,6	93,33	97,17
0.01	6,5	100,00	5.4	98,18	5,8	96,66	98,28
0,001	6,5	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00
Kontrollversuch	6,5	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00

Stellen wir die Zahlen der letzten Kolumme der Tabellen XXVIII—XXXV zusammen, so erhalten wir folgendes Ergebnis :

TABELLE XXXVI. — Vergleichende Tabelle.

ALKALOIDE	2 %	1 %	0,1 %	0,05 %	0,01 %	0,001 %
Morph. hydrochl.	114,48	103,31	100,00	100,00	100,00	100,00
Morph. sulfur.	43,68	65,73	90,94	95,67	98,63	100,00
Chinin. hydrochl.	—	85,51	100,00	100,00	100,00	100,00
Chinin. sulfur.	—	57,42	90,66	94,93	97,93	100,00
Codeïn. phosph.	94,37	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Cocaïn hydrochl.	82,72	92,55	97,73	98,28	98,79	100,00
Atropin. sulfur.	46,98	69,68	88,85	94,24	96,56	98,28
Strychnin. nitricum	77,15	87,52	97,17	97·17	98,28	100,00

Aus dieser Zusammenstellung ergiebt sich, dass die Resultate unserer Versuche mit denen Wolberg's nicht übereinstimmen. Am meisten fällt die unzweifelhaft *beschleunigende Wirkung des salzsauren Morphins auf, welche erst bei einer Konzentration von 1 % erscheint und noch weiter mit der Zunahme der Konzentration steigt.*

Schwefelsaures Morphin verhält sich dagegen ganz anders. Es ist eines der die künstliche Magenverdauung am stärksten hemmenden Alkaloidsalze. Von den beiden Chininsalzen wirkt das chlorwasserstoffsaure sehr schwach, das Sulfat dagegen in hohem Grade hemmend.

Phosphorsaures Kodein besitzt nur einen sehr schwach hemmenden Einfluss, erst bei 2,0 % wird derselbe einigermassen deutlich. Die anderen Salze, Cocainum hydrochloricum. Atropinum sulfuricum und Strychninum nitricum, haben eine deutliche hemmende Wirkung, welche im Verhältnis mit der Zunahme der Konzentration wächst.

C. Einige chemisch indifferente organische Verbindungen.

Aus der Reihe derartiger Substanzen habe ich 6 Verbindungen ausgewählt, welche für meine Versuche zur Anwendung kamen. Einige derselben sind auch schon von früheren Autoren nach der gleichen Rich-

tung hin untersucht worden. GORDON (1) giebt an, dass das Urethan erst in starken Konzentrationen die Verdauung des nach GRÜTZNER's Verfahren mit Karmin imprägnierten Fibrins verzögert. Für das Antipyrin fand KLIKOWICZ (2) dass es bei einer Konzentration von über 0,5 % die Verdauung beständig, aber nicht sehr bedeutend hemmt. Ferner konstatierte CRAMER (3), dass der Zusatz von 1,0 Chloralhydrat in 20 c. c. Magensaft die verdauende Tätigkeit des lezteren ungefähr auf ein Drittel herabsetzt.

Was das Saccharin anlangt, so giebt PLUGGE (4) an, dass es in verschiedenen Konzentrationen die Verdauung in vitro immer deutlich verzögert. SALKOWSKI (5) hat ebenfalls eine hemmende Wirkung dieser Substanz auf die Eiweissverdauung konstatiert, doch wurde dieser schädliche Einfluss erst bei hohen Konzentrationen einigermassen erheblich. RIEGLER (6), bewies, dass Mengen von 0,05 °/° Saccharinum purum oder solubile die künstliche Magenverdauung nicht stören und erst solche von 0,5 % die Verdauungsvorgänge deutlich zu schädigen im stande sind.

Die Resultate meiner Versuche zeigten folgendes Verhalten:

TABELLE XXXVII. — Urethan.

KONZENTRATION in %	VERDAUENDE KRAFT.								
	Dauer 17 h.		Dauer 18 h.		Dauer 18 h.		Dauer 16 h.		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm	%	%
2,0	7,0	100,00	5,6	100,00	7,6	100,00	7,1	100,00	100,00
1,0	7,0	100,00	5,6	98,21	7,6	100,00	7,1	100.00	99,55
0,1	7,0	100,00	5,6	100,00	7,5	98,68	7,1	100,00	99,67
0,05	7,0	100,00	5,6	100,00	7,5	98,68	7,1	100,00	99,67
0,01	7,0	100,00	5,6	100,00	7,5	98,68	7,1	100,00	99,67
0,001	7,0	100,00	5,6	100,00	7,5	98,68	7,1	100,00	99,67
Kontrollversuch	7,0	100,00	5,6	100,00	7,6	100,00	7,1	100,00	100,00

(1) GORDON : Brit. med. Journal. July 18, 1891, S. 115, zitiert nach SCHMIDT's Jahrbücher, Bd. 235, S. 16.

(2) KLIKOWICZ : l. c., S. 379.

(3) CRAMER : Therapeutische Monatshefte, Bd. 2, S. 360, 1888.

(4) PLUGGE : Nederl. Weekblad, Bd. 2, S. 25, 1888, zitiert nach SCHMIDT's Jahrbücher, Bd. 221, S. 146.

(5) SALKOWSKI : Virchow's Archiv. Bd. 120, S. 325, 1890.

(6) RIEGLER : Archiv f. exp. Pathol. nnd Pharmakol., Bd. 35, S. 306, 1895.

TABELLE XXXVIII. — Antipyrin.

KONZENTRATION in %	VERDAUENDE KRAFT								
	Dauer 17 h.		Dauer 18 h.		Dauer 18 h.		Dauer 16 h.		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
2,0	5,0	71,43	3,6	64,28	5,0	65,80	5,0	70,42	67,98
1,0	6,3	90,00	4,9	87,50	6,0	78,95	6,0	84,50	85,24
0,1	7,0	100,00	5,3	94,62	7,3	96,05	6,8	93,77	96,61
0,05	7,0	100,00	5,5	98,21	7,5	98,68	7,0	98,59	98,87
0,01	7,0	100,00	5,6	100,00	7,6	100,00	7,0	100,00	100,00
0,001	7,0	100,00	5,6	100,00	7,6	100,00	7,1	100,00	100,00
Kontrollversuch	7,0	100,00	5,6	100,00	7,6	100,00	7,1	100,00	100,00

TABELLE XXXIX. — Chloralhydrat.

KONZENTRATION in %	VERDAUENDE KRAFT								
	Dauer 17 h.		Dauer 18 h.		Dauer 18 h.		Dauer 16 h.		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
2,0	4,5	64,28	4,0	71,43	5,0	65,80	5,0	70,42	67,98
1,0	6,0	85,71	4,2	75,00	6,0	78,95	6,0	84,50	81,04
0,1	6,7	95,71	5,1	91,07	7,5	98,68	7,0	98,59	96,01
0,05	6,9	95,57	5,3	94,62	7,6	100,00	7,0	88,59	97,94
0,01	7,0	100,00	5,5	98,21	7,6	100,00	7,1	100,00	99,55
0,001	7,0	100,00	5,6	100,00	7,6	100,00	7,1	100,00	100,00
Kontrollversuch	7,0	100,00	5,6	100,00	7,6	100,00	7,1	100,00	100,00

TABELLE XL. — Urotropin.

KONZENTRATION in %	VERDAUENDE KRAFT								
	Dauer 18 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
2,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1,0	4,6	70,78	4,7	72,30	5,5	78,57	4,6	59,74	70,35
0,1	5,5	84,61	6,0	93,31	6,7	95,71	5,5	71,43	86,01
0,05	6,3	96,92	6,3	96,92	6,8	97,14	6,5	84,41	93,85
0,01	6,4	98,46	6,4	98,46	7,0	100,00	7,0	90,91	96,96
0,001	6,4	98,46	6,5	100,00	7,0	100,00	7,6	98,70	99,29
Kontrollversuch	6,5	100,00	6,5	100,00	7,0	100,00	7,7	100,00	100,00

TABELLE XLI. — Karbolsäure.

KONZENTRATION in %	VERDAUENDE KRAFT								
	Dauer 18 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
2,0	0	0	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur
1,0	2,0	30,77	2,3	35,38	3,0	42,86	2,6	33,77	35,69
0,1	6,0	92,30	5,9	90,77	5,6	92,89	6,7	87,01	90,74
0,05	6,0	92,30	6,0	92,30	5,7	95,71	7,0	90,90	92,80
0,01	6,5	100,00	6,3	96,92	7,0	100,00	7,5	97,40	98,58
0,001	6,5	100,00	6,3	96,92	7,0	100,00	7,5	97,40	98,58
Kontrollversuch	6,5	100,00	6,5	100,00	7,0	100,00	7,7	100,00	100,00

TABELLE XLII. — Saccharinum solubile.

KONZENTRATION %	VERDAUENDE KRAFT								
	Dauer 14 h.		Dauer 18 h.		Dauer 16 h		Dauer 16 h.		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
2,0	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur
1,0	0,8	17,39	1,3	16,25	1,0	18,18	0,8	13,33	16,29
0,5	1,1	23,91	2,8	35,00	1,7	30,90	1,8	30,00	29,95
0,1	3,0	66,21	6,0	75,00	4,0	72,73	4,1	68,33	70,32
0,05	—	—	6,7	83,75	4,5	81,82	4,8	80,00	81,86
0,01	—	—	7,5	93,75	5,2	94,54	5,6	93,33	93,87
0,001	—	—	7,8	97,50	5,4	98,18	5,8	96,66	97,45
Kontrollversuch	4,6	100,00	8,0	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00

Wenn wir die Durchschnittszahlen der angeführten 6 Tabellen noch einmal mit einander vergleichen, so erhalten wir folgende Zusammenstellung.

TABELLE XLIII. — Vergleichende Tabelle.

SUBSTANZ	2 %	1 %	0,1 %	0,05 %	0,01 %	0,001 %
Urethan	100,00	99,55	99,67	99,67	99,67	99,67
Antipyrin	67,98	85,24	96,61	98,87	100,00	100,00
Chloralhydrat	67,78	81,04	96,01	97,94	99,55	100,00
Urotropin	0	70,35	86,01	93,85	96,96	99,29
Karbolsäure	Spur	35,69	90,74	92,80	98,58	98,58
Acchar. solub.	Spur	16,29	70,32	81,86	93,87	87,45

In Worten ausgedrückt haben die Versuche also folgende Ergebnisse zu Tage gefördert : *Das Urethan übt in den angewandten Konzentrationen keinen Einfluss auf die künstliche Magenverdauung aus, Antipyrin, Chloralhydrat, Urotropin und Karbolsäure hemmen dieselbe nur bei hoher Konzentration, während Saccharin schon in einer Konzentration von 0,001 % deutlich verdauungsverzögernd wirkt.*

Es sei erwähnt, dass die Wirkung des Urotropins nicht von diesem selbst, sondern sehr wahrscheinlich von dem als Zersetzungsprodukt entstehenden Formaldehyd abhängt, welches, wie NICOLAIER (1) angiebt, sehr leicht bei Bruttemperatur besonders bei Gegenwart von Säuren aus dem Urotropin abgespalten wird.

D. EINIGE GENUSSMITTEL.

In Gegensatz zu der überwiegenden Anzahl der bisher untersuchten Substanzen, welche man gewöhnlich bei nüchternem Magen in geringen Mengen zu sich nimmt, werden die Genussmittel oft nach reichlicher Mahlzeit und in beträchtlicher Quantität aufgenommen Um so mehr hat

(1) NICOLAIER : Zeitschrift der klinische Medicin, Bd. 38, 1899.

die Untersuchung derselben in der angegebenen Richtung eine hohe praktische Bedeutung. Ich habe die Versuche mit folgenden Substanzen angestellt.

1. Zuckerarten.

Abgesehen von der Arbeit OGATA's (1), welcher an einem Magenfistelhunde den Einfluss der verschiedenen Genussmittel auf die Magenverdauung studierte, sind diesbezügliche Untersuchungen, so weit mir bekannt, nur noch von MUGDAN (2) ausgeführt worden. Er fand, dass Rohrzucker, Traubenzucker oder Milchzucker erst bei 20 % die künstliche Pepsinverdauung verzögern. Die Ergebnisse meiner eigenen Versuche sind in folgende Tabelle enthalten :

TABELLE XLIV. — Rohrzucker.

KONZENTRATION in %	VERDAUENDE KRAFT						
	Dauer 14 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
30,0	?	?	?	?	?	?	?
20,0	2,3	50,00	2,7	49,10	3,0	50,00	49,90
10,0	3,1	67,39	3,6	65,49	4,0	66,66	66,51
5,0	4,0	86,95	4,6	83,64	4,9	81,66	84,08
3,0	4,1	89,13	4,9	89,10	5,1	85,00	87,74
1,0	4,4	95,65	5,2	94,54	5,5	91,66	93,95
0,5	4,5	97,82	5,3	96,36	5,6	93,33	95,84
0,2	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00
0,1	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00
Kontrollversuch	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00

TABELLE XLV. — Milchzucker.

KONZENTRATION in %	VERDAUENDE KRAFT						
	Dauer 14 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
5,0	4,0	86,95	4,6	83,64	4,9	81,66	84,08
3,0	4,1	89,13	5,0	90,91	5,3	88,33	89,46
1,0	4,4	95,65	5,3	96,36	5,7	95,00	95,67
0,5	4,5	97,82	5,4	98,18	5,7	95,00	97,00
0,2	4,6	100,00	5,4	98,18	5,9	98,33	98,84
0,1	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00
Kontrollversuch	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00

Der Rohrzucker wirkt schon bei 0,5 hemmend. Das Verdauungsvermögen der Pepsinsalzsäure wird bei einem Zuckergehalt von 20 % auf

(1) OGATA : Archiv f. Hygiene. Bd. 3, S. 204, 1885.

(2) MUGDAN : Berliner klin. Wochenschr., Bd. 28, S. 788, 1891.

die Hälfte heruntergedrückt. Der Milchzucker scheint sich ähnlich zu verhalten.

2. Alkohol und alkoholische Getränke.

Die Frage, wie der Alkohol und die alkoholischen Getränke unsere Magenverdauung beeinflussen, ist eine der am häufigsten studierten Fragen; allein die Resultate der Versuche und die Meinungen der Autoren gehen noch sehr weit aus einander, selbst wenn man von den an Tieren oder Menschen gewonnenen Ergebnissen, die ja von verschiedenen Momenten mannigfaltig beeinflusst sein können, absieht und nur die Befunde der *künstlichen* Verdauung unter Alkoholzusatz berücksichtigt.

Buchheim sagt in seinem bekannten Lehrbuch der Arzneimittellehre (1): « Bei künstlichen Verdauungsversuchen wird durch einen geringen Zusatz von Weingeist die Bildung des Peptons nicht verzögert. » Petit (2) fand, dass die künstliche Magenverdauung bei 20 % Alkoholgehalt abgeschwächt wird, dass jedoch wieder die volle Wirkung des Pepsins eintritt, sobald der Gehalt an Alkohol auf 5 % herabgesetzt wird. Fleischer (3) fand, dass ein Zusatz von 1-3 % Alkohol die Eiweissverdauung nicht beeinträchtigt, und erst von 5 % an eine Verlangsamung und bei 14 % eine vollständige Aufhebung derselben eintritt. Er konstatierte ferner, dass Erlanger Bier von ungefähr 3-4 % Alkoholgehalt, sowie mittelstarke Weine die Verdauung gleichfalls ungünstig beeinflussen. Er nahm also hier nicht den Alkohol, sondern andere in diesen Getränken enthaltene Stoffe, z. B. die Gerbsäure, als hemmende Faktoren an.

Buchner (4) der die Einwirkung von reinem Alkohol, sowie Bier und Wein auf die natürliche Magenverdauung einem eingehenden Studium unterworfen hat, stellte auch eine Reihe künstlicher Verdauungsversuche an. Aus seiner Arbeit geht hervor, dass Alkohol, als solcher der Verdauungsflüssigkeit zugesetzt, bis zu 5 % keinen Einfluss auf die künstliche Verdauung hat, die Hemmung aber plötzlich eintritt, wenn man den Alkoholzusatz auf 10 % steigert und ferner, dass bei 20 % und darüber sogar eine vollkommene Hemmung der Verdauung hervorgerufen wird. Bier von ungefähr 3 % Alkoholgehalt, welcher einen Einfluss auf die Verdauungsvorgänge nicht erwarten lässt, hebt jedoch nach diesem

(1) Buchheim : Lehrbuch d. Arzneimittellehre, III. Aufl., S. 537, Leipzig, 1878.

(2) Petit : Journal de thérapeutique, 1880, zitiert nach Klikowickz, l. c., S. 377.

(3) R. Fleischer : Jahresbericht d. Gesellschaft f. Natur- und Heilkunde in Dresden, 1881, S. 77, zitiert nach Schmidt's Jahrbücher, Bd. 192, S. 83.

(4) W. Buchner : Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 29, S. 537, 1881.

Autor die Verdauung vollkommen auf und wirkt, mit Wasser verdünnt, verzögernd auf dieselbe ein. Diese Erscheinung wird dem Salzgehalt des Bieres zugeschrieben. Von den Weinen hat der Rot- und Süsswein ebenfalls einen stark hemmenden Einfluss auf die künstliche Verdauung, ja verhindert in unverdünntem Zustande dieselbe sogar vollkommen. Nur der Weisswein zeigt eine schwächere Wirkung.

Klikowicz konstatierte bei einem Alkoholgehal von 5 % in der Mehrzahl der Versuche eine kleine Zunahme, bei 10 % eine starke Hemmung und von 15 % an sogar eine vollständige Verhinderung der Peptonbildung. Auf Grund seiner Versuche gelangte Ferranini (l. c.) zu dem Schlusse, dass Methyl-und Aethylalkohol die künstliche Eiweisverdauung nur wenig verlangsamen, während die höheren Homologen, z. B. Amylalkohol, sie vollkommen hintanhalten, und ferner dass Weisswein und Bier die Verdauung nicht merklich stören, wohl aber gewöhnlicher Rotwein eine solche Beeinflussung ausübt.

Ich habe zunächst Versuche mit reinem Alkohol in verschiedenen Konzentrationen angestellt. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle wiedergegeben.

TABELLE LXVI. — Alkohol.

ALKOHOLGEHALT in %	VERDAUENDE KRAFT						
	Dauer 14 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel %
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	
30,0	0,8 ?	17,40 ?	1,0 ?	18,18 ?	1,5 ?	25,00 ?	20,20 ?
25,0	1,5 ?	32,60 ?	2,0 ?	36,36 ?	2,0 ?	33,33 ?	34,10 ?
20,0	2,5	54,35	2,8	50,10	3,2	53,33	52,59
15,0	2,8	60,87	3,5	63,63	4,5	75,00	66,50
10,0	4,0	87,00	4,6	83,64	5,4	90,00	86,88
5,0	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00
1,0	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00
0,5	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00
0,25	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00
0,1	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00
Kontrollversuch	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00

Die erste Wirkung des Alkohols beginnt, vollständig übereinstimmend mit den Angaben von Petit und Buchner bei einer Konzentration von 10 %. Bis zu 5 % bleibt der Alkohol in jeder Richtung ohne Einfluss auf die künstliche Verdauung. Bei 25 % und darüber waren die Ränder des unverdauten Eiweisszylinders in den Glasröhrchen nicht so regelmässig wie sonst, der Röhrcheninhalt zeigte vielmehr eine Längenabnahme von wenigen mm., eine Erscheinung, welche wenigstens teilweise auf eine Schrumpfung des Eiweisses zurückzuführen ist. Die Verdauung dürfte daher bei dieser Konzentration nur eine ganz minimale sein.

Die Versuche, welche alsdann mit alkoholischen Getränken unternommen wurden, und unter diesen zuerst mit « Asahi Lagerbeer » von ungefähr 4 % Alkoholgehalt, gaben folgende Resultate:

TABELLE XLVII. — Asahi-Beer.

BIERGEHALT in %	VERDAUENDE KRAFT						
	Dauer 14 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel %
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	
95,0	1,0	21,74	1,2	21,82	1,2	20,00	21,19
75,0	1,6	34,80	1,9	34,54	2,0	33.33	34,22
50,9	3,2	69,56	3,4	61,81	4,0	66,66	66,01
10,0	4,5	97,82	5,0	90,91	5,3	88,33	92,35
2,5	4,6	100,00	5,3	96,36	5,7	95,00	97,12
0,5	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00
Kontrollversuch	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00

Versuche mit Rotwein aus der Provinz Koshu von ungefähr 9 % Alkoholgehalt zeigten folgendes Ergebnis:

TABELLE XLVIII. — Koshuer Rotwein.

ROTWEINGEHALT in %	VERDAUENDE KRAFT						
	Dauer 14 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel %
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	
95,0	1,0	21,74	1,2	21,82	1,0	16,66	20,07
75,0	1,5	32,60	1,3	23,64	1,5	25,00	27,08
50,0	3,2	69,56	3,9	65,45	4,0	66,66	67,22
10,0	4,0	86,95	5,1	92,73	5,7	95,00	91,56
2,5	4,5	97,82	5,3	96,36	5,9	98,33	97,50
0,5	4,5	97,82	5,4	98,18	5,9	98,33	98,14
Kontrollversuch	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00

Versuche mit Sake, ein aus Reis hergesteltes Getränk, welches bei den Japanern besonders beliebt ist, von ungefähr 14 % Alkoholgehalt, gaben Resultate, welche aus folgender Tabelle entnommen werden können.

TABELLE XLIX. — Sake.

SAKEGEHALT in %	VERDAUENDE KRAFT						
	Dauer 14 h.		Dauer 16 h.		Dauer 16 h.		Mittel %
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	
95,0	1,0	21,74	0,7	12,73	1,0	16,66	17,04
75,0	2,3	50,00	2,0	36,36	2,5	41,66	42,67
50,0	3,0	65,21	3,5	63,63	4,0	66,66	65,16
10,0	4,0	86,95	4,7	85,45	5,5	91,66	88,02
2,5	4,5	97,82	5,4	98,18	5,6	93,33	96,44
0,5	4,6	100,00	5,4	98,18	5,9	98,33	98,83
Kontrollversuch	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00

Vergleicht man nunmehr die Durchschnittszahlen der drei letzten Tabellen mit einander, so erhalten wir folgende Zusamenstellung:

TABELLE L. — Vergleichende Tabelle.

ART DER GETRÄNKE	95 %	75 %	50 %	10 %	2,5 %	0,5 %
Asahi-Bier	21,19	34,22	66,01	92,35	97,12	100,00
Koshuer Rotwein	20,07	27,08	67,22	91,56	97,50	98,14
Sake	17,04	42,67	65,16	89,02	96,44	98,83

Man sieht, übereinstimmend mit den früheren Angaben, dass die Wirkung der alkoholischen Getränke weit stärker ist, als es ihrem Alkoholgehalt entsprechen würde, und dass die Grösse der verdauungshemmenden Wirkung demselben keineswegs proportional ist. Aus diesen Tatsachen lässt sich die Folgerung ziehen, dass diese Wirkung auf andere Bestandteile der alkoholischen Getränke zurückzuführen ist. Beim Rotwein nahm man früher die Gegenwart von Tannin als Ursache an, welches das Pepsin ausfällen und so ausser Tätigkeit setzen sollte. Doch widersetzt sich BUCHNER, auf Grund der Untersuchungen von LEWIN (1), der weder das Ausfallen des Pepsins noch eine Verhinderung der Peptonbildung durch Tannin konstatieren konnte, einer solchen Annahme und schreibt die genannte Erscheinung den Bouquetstoffen der Weine zu. Da Sake gerbstoffrei ist und doch ebenso stark hemmend wirkt, wie der Rotwein, so erscheint sich die Meinung von BUCHNER hier als zutreffend zu erweisen.

Bemerkenswert ist noch, dass Bier von ganz geringem Alkoholgehalt auch bei einem Zusatz von 50 % (ungefähr 2 % Alkohol entsprechend) mehr hemmend wirkt als 15 % Alkohol. Die Frage, ob dieser Einfluss auf den Salzgehalt oder aber, wie SIMANOWSKY (2) glaubt, auf Malzbestandteile des Bieres bezogen werden darf, habe ich vorläufig unberührt gelassen. Dass die Extraktivstoffe des Bieres die Verdauung in hohem Masse beeinträchtigen, hat OGATA (3) auch bei seinem Fistelhunde konstatieren können, wenn er sagt: « die Bierwirkung (die verdauungsstörende) entsteht durch Summation des Einflusses der Alkohole und der Extractivstoffe und zwar kommt diesen beiden Substanzen je ungefähr die Hälfte der Gesammtwirkung zu ».

---

(1) LEWIN: Virchow's Archiv. Bd. 81, S. 81, 1880.
(2) SIMANOWSKY: Archiv. f. Hygiene, Bd. 4, S. 1, 1886.
(3) OGATA: ebenda, Bd. 3, S. 210, 1885.

8. Koffein und koffeinhaltige Getränke.

Obwohl ein schädlicher Einfluss des Kaffes und Tees auf die Magenverdauung von einigen Autoren (z. B. FERRANINI l. c.) berichtet wurde, fehlt meines Wissens eine genaue Angabe, in welchem Grade das in diesen Getränken enthaltene *Koffein* eine etwaige Wirksamkeit enfaltet. Meine Versuche zeigten folgendes Ergebnis.

TABELLE LI. — Koffeïn.

KOFFEÏNGEHALT in °/o	VERDAUENDE KRAFT Dauer 16 h. mm.	°/o	Dauer 14 h. mm.	°/o	Dauer 16 h. mm.	°/o	Dauer 16 h. mm.	°/o	Mittel °/o
4,0	9,0	138,46	6,7	145,65	8,2	149,09	8,7	145,00	144,55
3,0	8,4	129,23	6,1	132,61	7,6	138,18	8,2	135,66	134,71
2,0	8,0	123,08	5,8	126,09	7,1	129,09	7,8	130,00	127,07
1,0	7,8	120,00	5,3	115,21	6,7	121,82	7,1	118,33	118,84
0,1	6,8	104,61	4,8	104,35	5,7	103,64	6,5	108,33	105,23
0,05	6,6	101,54	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,38
6,01	6,5	100,00	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00
0,001	6,5	106,00	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00
Kontrollversuch	6,5	100,00	4,6	100,00	5,5	100,00	6,0	100,00	100,00

Aus diese Tabelle geht unzweideutig hervor, das Koffein auf die künstlichen Verdauungsvorgänge einen günstigen Einfluss ausübt, welcher der Zunahme der Konzentration an wirksamer Substanz parallel geht. Diese Wirkung beträgt bei 4 °/o Koffeingehalt nicht weniger als über 40 °/o. Auf Grund dieser Tatsachen schien die Vermutung gerechtfertigt, dass auch die koffeinhaltigen Getränke die Pepsinverdauung in günstigem Sinne beeinflussen würden. Meine in dieser Richtung angestellten Versuche, welche mit dem heissen Aufguss frischgemahlener Kaffebohnen, beziehungsweise brauner und grüner Teeblätter (im Verhältnis von 25,0 : 100,0) vorgenommen wurden, hatten aber gerade ein entgegengesetztes Ergebnis:

TABELLE LII. — Kaffeinfus (25,0 : 100,0).

GEHALT AN INFUS des KAFFES	VERDAUENDE KRAFT Dauer 19 h. mm.	°/o	Dauer 22 h. mm.	°/o	Dauer 20 h. mm.	°/o	Mittel °/o
1/2	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur
1/4	4,1	58,57	5,5	61,11	4,0	50,00	56,56
1/40	6,3	90,00	8,5	94,44	7,7	96,25	93,56
1/80	6,5	92,86	8,6	95,55	7,7	96,25	94,89
1/400	6,8	97,14	9,0	100,00	8,0	100,00	99,05
1/4000	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,00	100,00
Kontrollversuch	7,0	100,00	9,0	100,00	8,0	100,08	160,00

TABELLE LIII. — Infus des grünen Tees.

GEHALT AN INFUS des GRÜNEN TEES	VERDAUENDE KRAFT								
	Dauer 17 h.		Dauer 18 h.		Dauer 18 h.		Dauer 16 h.		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/2	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur
1/4	3,5	50,00	3,0	53,57	3,7	48,68	3,3	46,48	49,78
1/40	6,5	92,86	5,0	89,28	6,8	89,47	6,6	92,95	91,14
1/80	6,7	95,71	5,1	91,07	7,1	93,24	6,6	92,95	93,24
1/400	7,0	100,00	5,1	91,07	7,5	98,68	7,0	98,59	97,09
1/4000	7,0	100,00	5,2	92,86	7,6	100,00	7,0	98,59	97,86
Kontrollversuch	7,0	100,00	5,6	100,00	7,6	100,00	7,1	100,00	100,00

TABELLE LIV. — Infus des braunen Tees.

GEHALT AN INFUS des BRAUNEN TEES	VERDAUENDE KRAFT								
	Dauer 17 h.		Dauer 18 h.		Dauer 18 h.		Dauer 16 h.		Mittel
	mm.	%	mm.	%	mm.	%	mm.	%	%
1/2	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur
1/4	4,0	57,14	3,0	53,47	4,0	52,63	3,5	49,30	53,16
1/40	6,5	92,86	5,1	91,07	6,6	86,84	6,5	91,55	90,58
1/80	7,0	100,00	5,1	91,07	6,8	89,47	6,9	97,18	94.43
1/400	7,0	100,00	5,3	94,62	7,2	94,74	7,0	98,59	96,99
1/4000	7,0	100,00	5,5	98,21	7,5	98,68	7,0	98,59	98,85
Kontrollversuch	7,0	100,00	5,6	100,00	7,6	100,00	7,1	100,00	100,00

Alle drei Infuse hemmen also schon in sehr grosser Verdünnung deutlich die Verdauung. Da das Koffein — wie wir gesehen haben — einen günstigen Einfluss auf die fermentativen Vorgänge des Magensaftes ausübt, so müssen andere Bestandteile dieser Getränken, vielleicht die Gerbsäure, die Schuld an der hemmenden Wirkung tragen

III. Schlussbetrachtungen.

Obwohl die Zahl der von mir untersuchten Substanzen eine nicht zu grosse ist und es deshalb schwierig erscheint, aus den hier vorgenommenenVersuchen irgend welche Schlüsse allgemeiner Natur zu ziehen, so glaube ich doch, dass sich aus den obigen Angaben einige interessante Tatsachen entwickeln lassen.

Sie können kurz in folgenden Sätzen zusammengefasst werden.

I. — *Die neutralen Salze der anorganischen Basen hemmen in allen Konzentrationen die Verdauung*, und zwar nimmt diese Wirkung mit der Konzentration zu. Die *einzige Ausnahme* von dieser Regel bilden die *Azetate*, welche in ganz grosser Verdünnung die Verdauungsvorgänge in geringem Grade *günstig* zu beeinflussen vermögen.



II. — Die Wirkungsgrösse der Salze hängt nicht von der Natur der Basen, sondern ausschliesslich von der Beschaffenhaft der Säuren ab.

Unter den anorganischen Säuren nimmt die Borsäure eine besondere Stellung ein. Ihr Salz entfaltet nämlich in schwachen Konzentrationen nur eine unbedeutende Wirkung in schädlichem Sinne, übt jedoch von einer gewissen Konzentration an plötzlich einen sehr starken nachteiligen Einfluss aus, so dass es in seiner Wirksamkeit alle anderen Salze weit übertrifft. Nächst dem borsauren Salze üben die Sulfate in allen Konzentrationen den grössten schädigenden Einfluss auf die künstliche Verdauung aus. Ihnen folgen die Chlorate, Jodide und Nitrate, endlich die Bromide und zuletzt die Chloride, welche die schwächste schädigende Wirkung besitzen.

Die Salze der organischen Säuren verhalten sich wie das borsaure Salz, das heisst, sie wirken bei schwächeren Konzentrationen sehr wenig hemmend, (die Azetate sogar etwas befördernd) in ihren hochkonzentrierten Lösungen jedoch stark hindernd auf die Verdauung ein. Unter den von mir untersuchten Substanzen hat das Salizylat den grössten Einfluss, dann folgt das Benzoat, und als letzte in der Reihe kommen die Azetate.

III. — Die Art und Intensität der Wirkung der Alkaloidsalze werden einerseits von der Beschaffenheit des Alkaloids selbst, andererseits von der Natur der bei der Salzbildung beteiligten Säuren bedingt.

Vergleichen wir nämlich die Chloride dreier verschiedener Alkaloide in ihrer Wirkung, so sehen wir, dass das Kokaïn- und Chininsalz die Verdauungsvorgänge stark beeinträchtigen, das Morphinhydrochlorid sie jedoch deutlich beschleunigt.

Unter den Säuren scheint auch hier die Schwefelsäure stärker als andere Säuren zu wirken; denn wir sehen, dass die Sulfate des Morphins und auch des Chinins die Verdauung weit stärker hemmen, als die Chloride der betreffenden Alkaloide.

Ausser diesen drei angeführten Hauptergebnissen seien noch folgende Einzelheiten hervorgehoben.

IV. — Unter den von mir untersuchten 47 Substanzen wirken nur das salzsaure Morphin und das Koffein günstig auf die Verdauung ein. Dieser Einfluss tritt desto stärker zu Tage, je höher ihre Konzentration ist. Die Alkaliazetate beschleunigen zwar auch die Verdauungsvorgänge, aber nur in schwächsten Konzentrationen, in höheren haben sie einen deutlich hemmenden Einfluss.

Alle anderen Stoffe beeinträchtigen mehr oder minder die künstliche Verdauung.

V. — Der Alkohol wirkt erst bei einer Konzentration von 10 % ungünstig, bis zu 5 % fehlt ihm jeder Einfluss auf die Verdauungsvorgänge.

VI. — Die hemmende Wirkung der alkoholischen Getränke hängt nicht hauptsächlich von ihrem Gehalt an Alkohol, sondern allein von anderen Bestandteilen derselben ab. Das Bier z. B. wirkt bei einer Konzentration von 95 % in hohem Grade ungünstig auf die Verdauung ein; der Alkoholgehalt beträgt aber dabei noch nicht ganz 4 %, muss also an für sich noch gänzlich unschädlich sein Dasselbe Verhalten zeigen auch Wein und Sake.

VII. — Kaffe und Tee bieten ganz analoge Verhältnisse dar, ihr Koffeingehalt spielt bei ihrer Wirkung keine merkbare Rolle.

VIII. — Die Zuckerarten üben schon bei einer Konzentration von 0,5 % eine hemmende Wirkung auf die Verdauungsvorgänge aus.

ento [illegible]
Roma

Lethe [illegible]

Lo stu
anterch
sto In
ite ese
ntale
ione s
prime
palm
tana
La p
ona c
[illegible]
ue a
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]

Istituto di Farmacologia sperimentale e di Materia Medica della Regia Università di Padova (Diretto dal Prof. Pio Marfori).

Ricerche intorno all'azione di alcune sostanze diuretiche sulla sintesi dell'acido ippurico.

Dr GIUSEPPE ASTOLFONI,
Aiuto.

Lo studio del meccanismo d'azione dei diuretici fu oggetto di numerose ricerche; i vari autori presero in considerazione i diversi fattori che possono influire sulla secrezione urinaria, ricercando in modo speciale l'azione esercitata dalle sostanze diuretiche sull'attività secernente dell'epitelio renale, sulle condizioni locali circolatorie e sulle modificazioni della pressione sanguigna. Non ostante però la grande varietà dei metodi d'esperimento che ne conseguì, restano ancora molte incertezze, dovute principalmente al fatto che spesso nelle ricerche le condizioni dell'animale si allontanano troppo dalla norma.

Da questi studi risulta in primo luogo che i diuretici hanno la proprietà di modificare la composizione dell'urina, colla differenza che, mentre i corpi xantinici favoriscono principalmente l'eliminazione delle sostanze azotate [Schroeder (1), Anten (2)] e specie dell'urea e dell'acido urico, i diuretici salini sembrano sopra tutto provocare, assieme ad una eliminazione d'acqua, una maggior secrezione dei sali (Anten).

Per quanto riguarda l'influenza esercitata da queste sostanze sulle condizioni circolatorie, sia locali che generali, se gli AA sono d'accordo nell'ammettere che la pressione sanguigna è profondamente modificata, è ancora incerto quale importanza abbiano questi fenomeni per spiegare l'azione diuretica.

Cosí CAVAZZANI e REBUSTELLO (3) studiando l'azione dell'urea sugli organi sottoposti a circolazioni artificiali, dimostrarono una specie d'antagonismo tra l'influenza da essa esercitata localmente sulle pareti di vasi e la sua azione sui centri vasomotori. Il MUNK, pure con circolazioni artificiali, ma tenendo calcolo anche del liquido che in queste condizioni scola dall'uretere, osservò che molte sostanze diuretiche dilatano i vasi (sali di sodio, potassio, caffeina, zuccheri, glicerina) riconoscendo però che questo fatto non basterebbe per spiegare l'enorme diuresi ottenuta.

Il CURCI (5) dimostró che i sali di potassio provocano un aumento della pressione sanguigna anche se il midollo allungato è paralizzato col curaro; ROSENBERG (6) arrivò a risultati analoghi con piccole dosi dei sali di potassio, mentre osservò un'enorme caduta della pressione per azione di dosi elevate e crede che questi fenomeni debbano essere messi in relazione con una speciale influenza del metalloide sul nervo vago. In una precedente publicazione (7) io potei dimostrare con circolazioni artificiali attraverso gli organi isolati, che i sali di potassio provocano un restringimento sia dei vasi muscolocutanei, che dei viscerali (rene).

ALBANESE (8) coll'oncometro osservò che non esiste un rapporto diretto tra l'azione diuretica (del curaro e caffeina) ed i fatti circolatori, e STARLING (9), avendo notato che il rene aumenta di volume, crede di poter affermare che la caffeina agisce solamente provocando una dilatazione vasale.

Intimamente legato alla ricerca delle variazioni della pressione sanguigna è lo studio dell'influenza esercitata dal sistema nervoso sullo svolgersi dell'azione diuretica. SCHROEDER a questo scopo distrusse i nervi dell'ilo del rene di coniglio oppure assieme alla sostanza diuretica somministrò il clorali o la paraldeide, concludendo che i derivati xantinici agiscono eccitando direttamente il rene, anzi che i centri vasomotori possono esercitare alcune volte un'azione inibitrice.

Ad analoghi risultati venne il LANGGAARD (10), ma contro tale ipotesi sorsero molte opposizioni specie da parte di COPPOLA, MUNK, CERVELLO e LO MONACO. Il COPPOLA (11) infatti osservò che la caffeina non modifica in modo apprezzabile l'eccitabilità dei centri vasomotori, ma esercita invece una spiccata azione sul sistema nervoso periferico.

CERVELLO e LO MONACO (12), adoperando il curaro o piccole dosi di paraldeide in modo che in centri vasomotori restino liberi e si abbia solo risoluzione muscolare, videro che permane l'azione diuretica, mentre scompare negli animali cloroformizzati con centro vasomotore cioè, parallizzato.

Per riconoscere se l'epitelio renale è direttamente influenzato dalle varie sostanze diuretiche servirono anche le ricerche anatomiche e le esperienze cliniche. BALDI (13) e ACH (14) esaminando i reni prima e dopo la somministrazione di alcuni diuretici, non riscontrarono lesione. HELLIN e SPIRO (15) cercarono con varie sostanze di provocare vaste alterazioni anatomiche nei reni di alcuni animali e somministrando poi la caffeina poterono ottenere lo stesso gli effetti diuretici, arrivando perció alla conclusione che l'epitelio dei canalicoli contorti, in questo caso profondamente alterato, non è influenzato dalla caffeina.

MASSALONGO e SILVESTRI (16) basandosi sui risultati clinici credettero poter affermare che la diuretina esercita un'azione eccitante sull'epitelio renale, ed analogamente concluse il BRACKENRIDGE (17) avendo osservato che la caffeina rimane inattiva nel primo stadio della nefrite desquamativa.

Per evitare tutte le cause di errore che possono derivare dalle complicate manualità dei vari metodi di esperimento, ho cercato di portare un contributo al meccanismo d'azione dei diuretici, studiando la loro influenza sulle cellule dell'epitelio renale basandomi sul fatto che per la loro attività biologica avviene la sintesi dell'acido ippurico.

Era presumibile che le sostanze capaci di eccitare tale epitelio dessero anche un aumento dell'acido ippurico, e che per la somministrazione di sostanze paralizzanti diminuisse la secrezione di questo acido. Ora se insieme all'aumento dell'acido ippurico per influenza di una determinata sostanza, si ottiene anche un'aumento della diuresi, è logico concludere che l'azione diuretica è dovuta ad un aumentata attività delle cellule, cioè ad un eccitazione dell'epitelio renale; e viceversa se la quantità dell'acido ippurico diminuisce, mentre si ha una copiosa eliminazione di urina, ciò può dipendere solo dal fatto che la proprietà assorbente dei canalicoli renali è paralizzata.

Già da molti anni fu osservato [SCHMIEDEBERG e BUNGE (18)] che facendo circolare attraverso ai reni estirpati di fresco del sangue contenente acido benzoico e glicocolla si ottiene acido ippurico,

$$C_7H_5O.OH + \begin{matrix} CH_2NH_2 \\ | \\ CO\,OH \end{matrix} = \begin{matrix} CH_2NH.C_7H_5O \\ | \\ CO.OH \end{matrix} + H_2O$$

mentre la sintesi non avviene mescolando le due sostanze alla poltiglia renale; e JAARSVELD e STOKVIS (10) videro che somministrando all'uomo acido benzoico aumenta la quantità dell'acido ippurico contenuto nell'urina.

Di recente BASHFORD e CRAMER (20) sottoposero la poltiglia renale



assieme a benzoato di soda e glicocolla ad una pressione di 10—15 atmosfere e videro formarsi acido ippurico forse per influenza del fenomeno fisico meccanico della compressione, ed ABELOUS e RIBAUT (21) con eleganti ricerche poterono dimostrare che la sintesi dell'acido ippurico non avviene per influenza vitale delle cellule renali, ma perchè in esse è contenuto un fermento solubile. A questo scopo operarono con polpa renale di cavallo o di porco macerata in una soluzione di floruro sodico al 2 % per uccidere la vita cellulare, a cui aggiunsero glicocolla ed alcool benzilico che, ossidandosi per dare acido benzoico, libera una certa quantità di energia che può essere utilizzata per formare l'acido ippurico. È stato osservato inoltre che questa sintesi non avviene se il rene è avvelenato con CO e con chinina [HOFFMANN, (22) ARAKI (23)].

I metodi consigliati per la ricerca quantitativa dell'acido ippurico sono piuttosto numerosi. Il metodo più vecchio è quello di SCHMIEDEBERG e BUNGE che consiste principalmente in ripetute estrazioni fatte prima con alcool e poi dal residuo alcoolico con etere acetico. Tutti gli altri si possono considerare come modificazioni di questo.

Sul metodo d'analisi consigliato dol BLUMENTHAL (24) non mi fermai in considerazione delle acerbe critiche ad esso fatte dal SOETBEER (25).

Cercai invece di controllare con alcune esperienze preliminari quelli di WÖLCHER (1), di SCHMIEDEBERG e BUNGE e di REM-PICCI (26).

G. REM-PICCI in un recente lavoro riuscì a semplificare notevolmente il metodo SCHMIEDEBERG e BUNGE sopprimendo tutta la prima parte ed agendo invece direttamente sull'urina depauperata dalle sostanze precipitabili dai sali di bario.

200 c.c. di urina si trattano a caldo con una soluzione di cloruro di bario ed idrossido di bario [5 % di $BaCl_2$ satura di Ba (OH_2)] fin che non si abbia più precipitato. In tal modo si libera l'urina dai solfati, fosfati, urati, ecc.

---

(1) Questo autore consiglia di concentrare ad un terzo una determinata quantità di urina, di aggiungervi 4 gr. di fosfato sodico, ed evaporare fino a consistenza di sciroppo. A questo residuo si unisce del gesso bruciato e si riscalda la massa finchè sia possibile ridurla in polvere. Si procede poi l'estrazione in apparecchio di SOXHLET prima con etere di petrolio per sciogliere l'acido benzoico i grassi ed il fenolo, e poi con etere anidro che asporta l'acido ippurico senza sciogliere l'urea od altro.

Dal residuo etereo sciolto in acqua si fa cristallizzare l'acido ippurico e lo si pesa. Il SIRECI (27) cercò di sostituire alla pesata la misurazione dell'acidità con soluzione decinormale di soda.



Dopo qualche minuto si filtra, si lava il precipitato con poca acqua calda. Se il filtrato contiene albumina si concentra, poi si acidifica con acido cloridrico, si tratta con alcool forte a caldo e si filtra. Il liquido rimanente si libera dall' alcool a bagnomaria. Tanto in un caso che nell'altro si acidifica con acido cloridrico (non con acido solforico per evitare la precipitazione del solfato baritico) avendo cura di non eccedere nell'acidificazione, perchè l'etere acetico potrebbe decomporsi in cloruro d'etile ed acido acetico.

L'acido ippurico, che mediante la soluzione baritica si era trasformato in ippurato di bario, torna allo stato libero e può essere direttamente estratto coll'etere acetico. L'estrazione deve essere molto accurata e ripetuta almeno sette volte; per diminuire la solubilità dell'etere acetico è bene saturare prima a freddo il liquido con cloruro di sodio.

I soluti eterei riuniti assieme si lavano ripetutamente con acqua. L'etere acetico si distilla. Il residuo secco si lava a caldo, con ligroino od etere di petrolio quindi, sciolto a caldo in acqua e filtrato con carbone animale, si fa cristallizzare e si pesa su capsula tarata.

Cane bassotto : kgr. 6,500.

25-5-1903. Urina c.c. 220.

A) c c. 110 trattati col metodo di Wölcher. Acido ippurico gr. 0,0236.	B) c.c. 110 trattati col metodo di Rem-Picci. Acido ippurico gr, 0,0479.

6-6-1903. Urina c.c. 340.

A) c.c. 170 trattati col metodo di Wölcher. Acido ippurico gr. 0,0205.	B) c c. 170 trattati col metodo di Rem-Picci. Acido ippurico gr. 0,0567.

15-6-1903. Urina c.c. 320.

A) c.c. 160 trattati col metodo di Schmiedeberg e Bunge. Acido ippurico gr. 0,0452.	B) c.c. 160 trattati col metodo di Rem-Picci. Acido ippurico gr. 0,0523.

Da queste esperienze preliminari risulta provata in modo sicuro la superiorità del metodo di Rem-Picci per la determinazione dell'acido ippurico nell'urina Col metodo di Schmiedeberg e Bunge la quantità di acido ippurico ritrovata è di poco inferiore, si deve può tener presente che le manipolazioni a cui si assoggetta l'urina in questo caso sono molto lunghe e complesse : considerazione questa che deve spingere senz'altro ad usare il metodo Rem-Picci per risparmio di tempo e maggior sicurezza di evitare perdite che possono in alcuni casi essere abbastanza notevoli. Inferiore a tutti si addimostrò il metodo del Wölcher certamente per il fatto che l'acido ippurico è poco solubile nell'etere etilico anche alla temperatura d'ebullizione. Risulta anche da queste esperienze che il cane,

sottoposto ad una dieta costante di pane, acqua distillata, e cloruro di sodio, elimina quotidianamente quantità presso a poco uguali di acido ippurico.

Le mie ricerche furono fatte sui cani, sui conigli, e sull'uomo. In ogni caso cercai che la dieta ed il tenore di vita fossero uguali, per evitare la possibili cause d'errore; dosai dapprima l'acido ippurico eliminato in condizioni normali, somministrai poi il benzoato di soda, essendo inutile dare glicocolla che costantemente si trova nell'organismo, ed infine diedi la stessa quantità di benzoato di soda assieme alla sostanza diuretica presa in esame.

Molte esperienze dovetti scartare o perchè l'animale vomitò, o perchè in seguito all'iniezione sottocutanea della forte quantità di benzoato di soda si manifestò un ascesso, o perchè infine l'animale ebbe diarrea, specialmente per la somministrazione del lattosio e del calomelano, per il quale anzi dovetti usare come animale reattivo il coniglio che lo tollera meglio e soffre meno per una lunga permanenza in gabbia.

I cani furono alimentati con 300 gr. di pane, 3 gr. di cloruro di sodio e 500 c.c. di acqua.

I conigli con 200 gr. di carote e 50 gr. di avena.

Per l'uomo mi limitai a conservare una dieta mista relativamente costante, evitando quei cibi che potessero direttamente influire sulla eliminazione dell'acido ippurico (alimenti ricchi di nucleina, zucchero d'uva, forte quantità di sostanze albuminoidi).

Derivati xantinici.

I principali lavori esistenti sull'azione diuretica di queste sostanze furono già riferiti nella prima parte di questa pubblicazione, maggiori dettagli potranno essere trovati nelle recenti monografie del RICHET (28), dell'ANTEN (2) e del VINCI (29). A me basta ricordare che, per quanto riguarda l'azione direttamente esercitata sull'epitelio renale, la vecchia ipotesi del SOBIERANSKI (30), che la caffeina provochi una paralisi degli epitelii dei tuboli renali, è quasi del tutto abbandonata, e gli autori credono invece che gli epitelii riescano eccitati. (SCHROEDER, MASSALONGO e SILVESTRI, BRACKENRIDGE, HELLIN e SPIRO, VON AUBEL (31), ecc.) pur discordando nell'apprezzare l'importanza di questo fatto.

Esperienza Ia.

A. E., di anni 17.

20-3-1903. Ore 8 prende per via orale gr. 1,5 di benzoato di soda.

» » » gr. 1,5 di benzoato di soda.

21-3-1903. Urine emesse nelle 24 h. susseguenti alla Ia somministrazione c.c. 1550, reazione acida, componenti anormali assenti. Acido ippurico totale gr. **3,092**.

Porzione solubile in ligroino, traccie

25-3-1903. Urine di 24 h. c.c. 1315, reazione acida, componenti anormali assenti. Acido ippurico totale gr. **0,6706**.

Porzione solubile in ligroino, traccie.

La cristallizzazione dell'acido ippurico non venne bene.

1-4-1903. Urine di 24 h. c.c. 1050, reazione de bolmente acida, componenti anormali assenti. Acido ippurico totale gr. **0,4237**.

Porzione solubile in ligroino, traccie.

Il residuo dell'acido ippurico è male cristallizzato e piuttosto colorato.

6-4-1903. Ore 8 gr. 1,5 di benzoato di soda, e gr. 0,1 citrato di caffeina per os.

» 11 » » » » » » » » » »

» 16-17-20, gr. 0,1 citrato di caffeina.

7-4-1903. Urina di 24 h. c.c. 1800, reazione acida, albumina, peptone assenti. Acido ippurico totale gr. **3,6954**.

In questa esperienza la somministrazione di 3 gr. di benzoato di soda fece aumentare la quantità di acido ippurico emessa nelle 24 h. da una media di 0,547 a gr. 3,092. L'aggiunta al benzoato di soda di gr. 0,5 di citrato di caffeina fece crescere ancora la quantità di acido ippurico eliminato portandolo a gr. 3,6954.

Aumento gr. **0,6034**. Si ebbe anche un notevole aumento nell'eliminazione dell'urina.

Esperienza IIa.

Cane femmina, del peso di kgr. 4,500.

25-4-1903. Urina di 24 h. c.c. 300, normale.

Acido ippurico male cristallizato gr. **0,0622**.

Residuo dal ligroino gr. **0,069**.

1-5-1903. Per bocca si danno gr. 2 di benzoato di soda in 2 volte alla distanza di 3 ore.

2-5-1903. Urina di 24 h. c,c. 425, reazione acida, albumina, peptone assenti.

Acido ippurico totale gr. **0,5142**.

Residuo dal ligroino gr. **0,3667**.

7-5-1903. Per os gr. 2 benzoato di soda, in 2 volte alla distanza di 4 ore.

8-5-1903. Urina di 24 h. c.c. 500, normale.

Acido ippurico totale gr. **0,6375**.

Residuo dal ligroino gr. **0,2539**.

15-5-1903. Ore 9 gr. 1 benzoato di soda per os, gr. 0,10 di citrato di caffeina per via ipodermica.
Ore 11-12 gr. 0,10 citrato di caffeina
Ore 15 gr. 1 benzoato di soda per os, gr. 0,10 citrato di caffeina per via ipodermica.
Ore 17 gr. 0,10 citrato di caffeina.
16-5-1903. Urina di 24 h. c.c. 620, normale.
Acido ippurico totale gr. **1,333**.
Residuo dal ligroino gr. **0,375**.

In questa esperienza l'azione diuretica della caffeina si manifestò chiarissima; l'acido ippurico eliminato normalmente nelle 24 h. era di gr. 0,0622; quantità media in seguito alla somministrazione di 2 gr. di benzoato di soda gr. 0,5758.

L'iniezione ipodermica di gr. 0,5 di citrato di caffeina portò la quantità di acido ippurico a gr. 1,330.

Aumento gr. **0,7572**.

Esperienza IIIa.

Cane bracco, peso kgr. 7,300.
15-11-1903. Urina normale di tre giorni c.c. 690. Urina media di 24 h. c.c. 230. Coll'acido ippurico si estrae molta sostanza colorante quasi nulla solubile nel ligroino. Acido ippurico totale gr. **0,1836**.
18-11-1903. Alle ore 11 si dà gr. 1,5 di benzoato di soda per os.
19-11-1903. Urina di 24 h. gr. 222, albumina, peptone assenti. Acido ippurico totale gr **0,2879**.
26-11-1903. Alle ore 9 ed elle 15 si dà gr. 1,5 di benzoato di soda per os e gr. 0,5 di teofillina sodica per via ipodermica, alle ore 18 gr. 0,5 di teofilina sodica.
27-11-1903. Urina 24 h. gr. 287 normale. Acido ippurico totale gr. **0,9063**.
4-12-1903. Alle ore 9 ed alle ore 15 gr. 1,5 di benzoato di soda. Urina di 24 h. c. 216.
5-12-1903. Acido ippurico totale gr. **0,3023**.

La quantità dell'urina eliminata in seguito alla somministrazione della teofillina supera la quantità normale. La media giornaliera dell'acido ippurico eliminato di gr. 0,1836, in seguito alla somministrazione di 3 gr. di benzoato di soda arrivò ad una media di gr. 0,2951, e coll'aggiunta di un grammo e mezzo di teofillina sodica a gr. 0,9063.

Aumento di gr. **0,7112**.

Esperienza IVa.

V. G., di anni 22.
10-12-1903. Urina c.c. 2000 normale. Acido ippurico gr. **0,890**.
15-12-1903. Alle ore 12-14-16 gr. 1 di benzoato sodico per os.

16-12-1903. Urina c.c. 1900, albumina, peptone assenti. Acido ippurico totale gr. **3,5843**.
25-1-1904. 4 cartine ogni 2 ore di teofillina sodica da gr. 0,2 l'una.
3 » » 3 » di benzoato di soda da gr. 1 l'una.
16-1-1904. Urina c.c. 3150. Acido ippurico totale gr. **8,2375**.

In questo caso, in seguito alla somministrazione di gr. 0,8 di teofillina sodica si ebbe un aumento nell'eliminazione dell'acido ippurico di gr. **4,6532**.

La quantità dell'urina aumentò di oltre un litro.

Lattosio.

L'azione dei vari zuccheri sulla diuresi fu molto discussa, in generale si ammette che essa dipenda da un aumento della pressione sanguigna associato ad una vasodilatazione e probabilmente ad un'azione eccitante sull'epitelio renale [Albertoni (32), Gioffredi (3)]; a questi fattori deve essere aggiunta secondo il Vinci anche l'influenza del sistema nervoso sia centrale (il centro dell'innervazione del rene risiederebbe, secondo l'autore, nel midollo cervicale fra la 3° e la 4° vertebra) che periferico. « Ammesso che l'azione eccitante degli zuccheri sulle cellule secretrici renali stia in relazione coll'influenza delle terminazioni nervose che ad esse mettono capo, la dilatazione vasale, osservata dagli autori sugli animali normali potrebbe ritenersi come secondaria e dovuta all'iperfunzione renale » (34).

Esperienza Va.

A. E., di anni 18.
28-2-1903. Gr. 3 di benzoato di sodio, gr. 100 di lattosio sciolti in un litro d'acqua, presi in cinque volte nella giornata.
29-2-1903. Urina c.c. 1475, peso specifico 1001, reazione acida, albumina, peptone, reazione evidente. Acido ippurico totale gr. **2,5967**.
13-3-1903. Gr. 3 di benzoato di soda in 3 volte.
14-3-1903. Urina c.c. 925 normale. Acido ippurico gr. **2,3333**.

L'acido ippurico normale, che in questo soggetto fu altra volta trovato essere gr. 0,547, per influenza della somministrazione di tre gr. di benzoato di soda aumentò fino a gr. 2,333. Una dose di 100 gr. di lattosio lo portò a gr. 2,5967. Si deve però tener presente che nel giorno in cui fu dato il benzoato di soda, la quantità totale dell'urina secreta fu inferiore della normale e che la somministrazione del lattosio cagionò un'albuminuria che persistette per qualche giorno.

Aumento gr. **0,2635**.

Esperienza VIa.

Coniglio grigio maschio, peso kgr. 1600.
20-5-1904. Gr. 1 di benzoato di soda in 2 volte per via orale.
21-5-1904. Urina c.c. 95. Acido ippurico gr. **0,2065.**
Residuo dal ligroino gr. **0,245.**
24-5-1904. Gr. 10 di lattosio per via orale in 3 volte assieme a gr. 1 di benzoato di soda.
25-5-1904. Urina c.c. 105. Acido ippurico gr. **0,2986.**
Residuo dal ligroino gr. **0,345.**

In questa esperienza la somministrazione del lattosio provocò un aumento nella diuresi ed un aumento non molto rilevante nella secrezione dell'acido ippurico, con una differenza in più di gr. **0,0921.**

Esperienza VIIa.

Stesso coniglio dell'esperienza precedente.
29-4-1904. Gr. uno di benzoato di soda, gr. 10 di lattosio sciolti in acqua, in tre volte per via orale.
30-4-1904. Urina c.c. 110 normale. Acido ippurico gr. **0,3098.**
Residuo dal ligroino gr. **0,3922.**
3-5-1904. Gr. 1 di benzoato di soda in 2 volte nella giornata per via orale.
4-5-1904. Urina c.c. 95 normale. Acido ippurico gr. **0,2100.**
Residuo dal ligroino gr. **0,3204.**

Questa esperienza conferma pienamente le precedenti, si ebbe un leggero aumento nell'eliminazione dell'urina, come anche nella secrezione dell'acido ippurico, corrispondente a gr. **0,098.**

Calomelano.

L'influenza del calomelano sulla diuresi da principio fu discussa ed anche completamente negata, ma poi ulteriori ricerche sia cliniche che sperimentali poterono stabilire in modo sicuro la sua azione diuretica. Il SILVA (35) dimostrò che il calomelano modifica profondamente il ricambio materiale, aumentando la quantità dell'urea eliminata e producendo iperglicemia; in seguito a circolazioni artificiali da lui fatte sul rene appena estratto dall'animale si credette autorizzato ad affermare che il calomelano dilata i vasi del rene ed eccita l'epitelio dei tuboli contorti. Questi risultati furono confermati dal ROSENHEIM (36), mentre DRESER (37) afferma che il calomelano agisce paralizzando il potere assorbente degli epiteli renali.

Secondo JENDRASSIK (38) questo farmaco aumenterebbe la diuresi perchè nell'organismo formerebbe un albuminato solubile di mercurio, il quale avrebbe la proprietà di facilitare l'assorbimento attraverso le pareti dei capillari dei liquidi trasudati negli interstizii dei tessuti.

Esperienza VIIIa.

Coniglio grigio maschio, peso kgr. 1,600.

25-2-1904. Urina c.c. 50 normale. Acido ippurico gr. **0,1033.**

27-2-1904. Centigr. 6 di calomelano sospeso in mucillagine gommosa in tre volte per os.

29-2-1904. Centigr. 6 di calomelano come sopra.

1-3-1904. Centigr. 4 di calomelano, centigr. 66 di benzoato di soda in 2 volte per os.

2-3-1904. Centigr. 2 di calomelano, centigr. 33 di benzoato di soda in una volta.

3-3-1904. Centigr. 2 di calomelano, centigr. 33 di benzoato di soda come sopra.

4-3-1904. Centigr. 6 di calomelano, gr. 1 di benzoato di soda in 3 volte.

5-3-1904. » 6 » » 1 » » » » 3 »

8-3-1904. Urina di 24 h., c.c. 150, normale. Acido ippurico totale gr. **0,9673.**
Dal ligroino si ottiene un residuo scolorito formato da piccoli cristalli gr. **0,2518.**

11-3-1904. Gr. uno di benzoato di soda in due volte.

12-3-1904. Urina c.c. 280. Acido ippurico gr. **0,1983.**
Residuo dal legroino come sopra gr. **0,3055.**

In questa esperienza l'azione diuretica del calomelano si manifestò evidente: la quantità normale dell'acido ippurico fu di gr. 0,1033; 1 gr. di benzoato di soda la fece aumentare fino a gr. 0,1989: In otto giorni furono somministrati gr. 0,32 di calomelano e gr. 3,32 di benzoato di soda, riesaminata l'urina il nono giorno si trovarono gr. 0,9673 di acido ippurico con un aumento di gr. **0,769.**

Esperienza IXa.

Stesso coniglio, dell'esperienza precedente.

20-3-1904. Gr. 1 di benzoato di soda in due volte per via orale.

21-3-1904. Urina c.c. acido ippurico gr. **0,2103.**
Residuo dal ligroino leggermente colorito in giallo, formato di piccoli cristalli gr. **0,3894.**

1-4-1904. Centigr. 6 di calomelano in 2 volte per os.

1-4-1904. » 2 » »

3-4-1904. » 2 » »

5-4-1904. » 2 » »

6-4-1904. » 6 » » gr. 1 di benzoato di soda in 2 volte.

8-4-1904. » 6 » » » 1 » » » 2 »

9-4-1904. » 6 » » » 1 » » » 2 »

10-4-1904. Urina c.c. 155, normale. Acido ippurico gr. **0,8221.**
Residuo dal ligroino cogli stessi caratteri dell'urina precedente gr. **0,4168.**

Questa esperienza riesce una sicura conferma della precedente. Un gr. di benzoato di soda provocò una secrezione di gr. 0,2103 di acido ippurico. Somministrando in nove giorni gr. 0,3 di calomelano e gr. 3 di benzoato di soda si arrivò a gr. 0,8221 con un aumento di gr. **0,6118.** Anche la diuresi si fece più coppiosa.

Futte le sostanze da me studiate provocarono un aumento nella secrezione dell'acido ippurico, rendendo contemporaneamente più copiosa la diuresi. Si deve però osservare che i vari diuretici influenzarono in modo diverso l'eliminazione dell'acido ippurico; così la teofillina esercitò un'azione assai energica, specialmente nell'uomo; notevole fu anche l'aumento cagionato dalla caffeina e dal calomelano. Anzi per quest'ultimo l'aumento della quantità dell'acido ippurico eliminato (circa gr. 0,70) apparisce rilevantissimo quando si pensi che le esperienze furono fatte nel coniglio che secerne una quantità di urina assai piccola.

Per quanto riguarda il lattosio la quantità dell'acido ippurico ritrovato dopo la sua somministrazione fu assai meno notevole; i risultati piuttosto incerti della ricerca fatta nell'uomo, in cui comparve albuminuria e la diuresi si mantenne piuttosto scarsa, sono confermati nelle due susseguenti fatte sul coniglio nelle quali si ottenne un aumento di circa nove centigrammi dell'acido ippurico secreto assieme ad una più copiosa eliminazione dell'urina

Resta così provato quanto io avevo supposto nell'accingermi a questo lavoro, assieme all'azione diuretica delle sostanze prese in esame aumentò la capacità dell'epitelio renale di fare la sintesi dell'acido ippurico. Dunque è certo che i diuretici studiati esercitano un'azione eccitante sull'epitelio stesso.

A conferma di ció si deve anche ricordare che in relazione alla maggiore o minore attività diuretica delle sostanze si ebbe anche un più o meno grande aumento dell'acido ippurico secreto e si può osservare che la teofillina, la cui attività diuretica è molto superiore a quella della caffeina, aumenta anche in modo assai più notevole l'eliminazione dell'acido ippurico, tanto che nell'esperienza IVª abbiamo avuto un aumento di gr. 4,653. Mentre quando in un caso alla somministrazione del lattosio susseguì albuminuria, prova certa che la funzione dell'epitelio renale era alterata, la diuresi fu scarsa e l'eliminazione dell'acido ippurico di assai poco superò la norma.

Intorno all'azione del lattosio e del calomelano devo aggiungere qualche altra osservazione. Per il lattosio non si ebbe un aumento molto forte dell'acido ippurico. L'azione eccitante sull'epitelio è adunque troppo piccola per spiegare la notevole diuresi che sussegue comunemente all'ingestione degli zuccheri, con tutta probabilità bisogna perciò pensare ad un meccanismo più complesso, come appunto l'ALBERTONI ed il VINCI sostengono.

Abbiamo riferito come sieno divise le opinioni degli autori per



spiegare l'azione del calomelano. Importanti mi sembrano a questo proposito le mie esperienze con le quali potei provare in modo sicuro che esso eccita la funzione degli epiteli renali, perchè aumenta assai fortemente il loro potere di fare la sintesi dell'acido ippurico. E di fatto nell'esperienza VIª l'aumento arrivò a gr. 0,769 di più del normale, e nella VIIª a gr. 0,612.

Questo risultato infirma l'azione paralizzante sostenuta dal DRESER e dimostra anche poco ammissibile l'ipotesi già riferita dell'JENDRASSIK. Era del resto improbabile che il mercurio, capace di esercitare una così forte azione eccitante sulle ghiandole salivari, potesse passare come sostanza del tutto indifferente attraverso il rene.

Bibliografia.

(1) SCHROEDER : *Ueber die Wirkung des Coffeins als Diureticum.* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXII, S. 39. — *Ueber die diuretische Wirkung des Coffeins und der zu demselben. Gruppe gehörenden Substanzen.* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXIV, S. 85.

(2) H. ANTEN : *Recherches sur l'action diurétique de la caféine et de la théobromine.* Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie. Vol. VIII, 1901, p. 455.

(3) CAVAZZANI e REBUSTELLO : *Dell'azione dell'urea sulle pareti vasali dei diversi visceri.* Arch. p. le scienze mediche, 1891, Nº 5. — CAVAZZANI : Arch. p. le scienze mediche, 1891, Nº 21.

(4) MUNK : *Zur Lehre von der Harnsecretion.* Centralblatt f. d. med, Wiss., 1886, Nº 27-46.

(5) CURCI : *Alcune ricerche sul meccanismo d'azione dei metalli alcalini ed alcalino-terrosi.* Ann. di Chim. e Farmacol., 1886, p. 337.

(6) R. ROSENBERG : Thèse inaug. de Genève, 1898.

(7) ASTOLFONI : *Intorno all'azione dei sali di potassio sul muscolo cardiaco e sui muscoli vasali.* Arch. intern. de Pharmacodynamie. Vol. XI, fasc. V e VI, 1903.

(8) M. ALBANESE : *La circulation du sang dans le rein sans l'action de quelques substances.* Arch. ital. de Biologie. T. XVI, 1891-1892, p. 285.

(9) STARLING : Journal of physiology, citato dal Vinci.

(10) LANGGAARD : Centralblatt f. d. med. Wissensch. 1889, S. 513.

(11) COPPOLI : *Sul meccanismo d'azione della caffeina come medicamento cardiaco.* Ann. Chim. e Farmac., 1887.

(12) CERVELLO e LO MONACO : *Studi sui diuretici.* Arch. p. le sc. mediche, 1890, Nº 9.

(13) BALDI : *Sulle condizioni istologiche dell'epitelio renale dopo la diuresi per caffeina.* Riforma medica, 1892, vol. IV.

(14) ACH : *Ueber die diuretische Wirkung einiger Purinderivate.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XLIV. 1900.

(15) HELIN e SPIRO : *Ueber Diurese.* Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 38.

(16) MASSALONGO e SILVESTRI : *Della diuretina.* Riforma medica, 1893, vol. I.

(17) BRACKENRIDGE : Revue des sciences médicales. T. XXX, p. 513.

(18) SCHMIEDEBERG u. BUNGE : Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. VI, S. 232.



(19) JAARSVELD u. STOCKVIS : Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 10, S. 269.

(20) BASHFORD u. CRAMER : *Ueber die Synthese der Hippursäure und Thierkörper.* Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. Physiol. Chemie. Bd. 35, S. 324.

(21) ABELOUS e BIBAUT : *Sur l'existence d'un ferment soluble opérant la synthèse de l'acide hippurique aux dépens du glycocolle et de l'acide benzoique.* Compt. rend. de la Soc. de Biologie, t. II, p. 543, 1900.

(22) HOFFMANN : Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. VII, p. 253.

(23) ARAKI : Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. Physiol. Ch. Bd. 19. S. 422.

(24) F. BLUMENTHAL : *Zur Methode zur Hippursäure bestimmung.* Zeitschr. f. kl. med. Bd. LXXX, S. 339.

(25) FR. SOETBEER : *Controlle der* BLUMENTHAL'*scher Methode bei Hippursäure bestimmung.* Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 35, S. 536.

(26) G. REM-PICCI : *Nuovo metodo per la determinazione dell'acido ippurico nell'urina umana.* Arch. di Farmacologia sperim. e sc. affini, 1902, fasc. I, p. 7.

(27) SIRECI : *Sulla eliminazione dell'acido ippurico.* Gaz. degli Osped. e delle Cliniche, 1896, p. 496.

(28) CH. RICHET : Dictionn. de physiologie. T, IV, p. 133.

(29) G. VINCI : *Sul meccanismo l'azione dei diuretici.* Messina, 1902.

(30) SOBIERANSKY : Citato da ANTEN e dal VINCI.

(31) VON AUBEL : Bullet. de l'Acad. de med. du Belgique, 1896.

(32) ALBERTONI : Ann. di Chimica e Farmacol., 1889-1891. Supplemento al Policlinico 1901.

(33) GIOFFREDI : *La diuresi da lattosio.* XI Congresso intern. di Medic. di Roma.

(34) VINCI : Loco citato.

(35) SILVA : *Sul meccanismo dell'azione diuretica del calomelano.* Arch. ital. di clinica medica, 1888.

(36) ROSENHEIM : Zeitschr. f. klin. Med., Bd. XIV.

(37) DRUSER : Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., 1892.

(38) E. JENDRASSIK : *Ueber die diuretische Wirkung d. Calomel.* Deut. Arch. f. klin. Med., Bd. 37—47.

Laboratory of Experimental Pharmacology and Therapeutics of the Harvard Medical School, Boston, U. S. A.

The Action of the Active Principle of Jamaica Dogwood

BY

M. VEJUX-TYRODE, M. D., and LOUIS NELSON, M. D.

The aborigines of various countries have used different poisonous plants to catch fish for food purposes. Among these plants is Anamirta Cocculus(1), the mother substance of picrotoxin used in East India, timbo(2) wich is used by the Indians on the banks of the Amazon, Barbasco or Jacquinia Armillaris)(3) used by the Indians of Oregon and Jamaica Dogwood, or Piscidia Erythrina(4), which is used to catch as by the natives of some of the West Indies.

From time immemorial the bark of Jamaica Dogwood has been used for catching fish. The leaves, twigs, and root barks are collected, macerated with the residue after the distillation of rum or with lime water, then transferred ingo baskets and the latter dragged up and down the water until the active principle has been diffused and the fish are stupified or killed, when they rise to the surface and are picked up with nets.

Piscidia Erythrina is a tree growing in the West Indies belonging to the Leguminosae, the same family as that of Physostigma Venenosa. It yields to commerce quite a valuable wood.

Piscidia Erythrina was first recommended as a therapeutical agent by Dr. William Hamilton(5) in 1844. He states that it is a powerful narcotic, capable of producing sleep and relieving pain in an extraordinary manner, and that in toothaches a saturated tincture is exceedingly efficacious, not

(1) Rudolph Kobert : Lehrbuch der Intoxikationen.

(2) Claude Bernard : *Substance toxique et médicamenteuse.*

(3) Franz Pfaff : Arch. d. Pharm. 1891.

(4) Vejux-Tyrode : Journ. of Med. Research, May 1902.

(5) Dr. William Hamilton : Phil. Journ. and Trans., Aug. 1844.



only affording relief when taken internally, but uniformly curing the pain when introduced upon cotton into the carious tooth.

An investigation of this drug was made in 1881 by Dr. ISAAC OTT(1), who, after having performed a few experiments with an extract of the crude drug, comea tho the following conclusions.

« 1. It is narcotic to frogs, rabbits and men. 2. It does not affect the irritability of the motor nerves. 3. It does not attack the peripheral ends of the sensory nerves. 4. It reduces reflex action by a stimulant action on the centres of Setschenow. 5. It produces a tetanoid state by a stimulant action on the cord and not by paralysis of Setschenow's centres. 6. It dilates the pupil, which dilatation passes into a state of contraction. 7. It is a salivator. 8. It increases the secretion of the skin. 9 It reduces the frequency of the pulse. 10. It increases arterial tension by stimulation of the vasomotor centre. 11. This increase of pressure is soon succeeded by a fall due to a weakening of the heart itself. »

The weight of these conclusions is much decreased by the fact that the technique of the experiments upon which they were based was not beyond criticism. As an example the following experiment may be quoted. « Experiment 2. Etherized rabbit received about a grain of piscidia, suspended in water, through the jugular toward the heart; in a few minutes convulsions ensued, rapidly followed by asphyxia and death. »

It is a fact that the injection of undissolved material into a vein may produce emboli with convulsions, asphyxia and death. Therefore, this experiment which he gives as showing the action of piscidia cannot be properly cited.

In 1883 E. HART(2) of Philadelphia by treating an alcoholic extract of Jamaica Dogwood with quicklime obtained a white crystalline body fusing at 192°C. insoluble in water, slightly soluble in ether, easily soluble in benzine, chloroform and boiling alcohol. The action of this body was tested by Dr. OTT, who found practically the same action as with the crude substance.

In 1901, FREER and CLOVER(3) made a very exhaustive analysis of Piscidia Erythrina and isolated five bodies, four crystalline and one amorphous with the following fusion points, 201°C , 216°C., 159°C., 150°C to 155°C., and 50° to 80°C. According to the results from combustion and the general properties they decided that HART's piscidin was

(1) ISAAC OTT : Arch. of Med., Feb. 1881 ; Therapeutic Gazette, 1883

(2) E. HART : Am. Chem. Journ., 1883.

(3) P. C. FREER and A. M. CLOVER : Am. Chem. Journ., 1901.

only a mixture of their bodies melting at 201°C. and 216°C. They also sent their products to Prof. CUSHNY to be tested pharmacologically, but the latter pronounced them as inactive.

In 1902 one of us[1] isolated a light yellowish powder which killed fish in the dilution of one to twenty-five thousand, and produced stupor and paralysis of respiration in frogs in from one to two hours, although the heart continued to beat for a long time after the animal was apparently dead.

The only body which we found to posses a pharmacological action was the yellowish amorphous substance which fuses at 86°C. isolated by one of us in 1902. It is tasteless and odorless and it does not yield nitrogen nor glucose. It is insoluble in water, dilute acids, dilute alkalies, glacial acetic acid and petroleum ether, but it is readily soluble in ether, chloroform, alcohol, acetic ether and benzol.

This body was prepared in the following manner. The bark of Piscidia Erythrina was very finely divided. It was extracted with 95 % alcohol. The alcoholic extract was driven to dryness. This residue was extracted with ether. The ethereal solution was evaporated to dryness. This residue was completely extracted with a 0,1 % aqueous solution of sodium hydrate. The residue was washed completely with water, dried and dissolved in ether. The ethereal solution was fractionally precipitated with petroleum ether. The first fractions contained an inactive brownish body. The last fractions contained an inactive white body. In the middle fractions the yellowish very active body was obtained. The latter was purified until the composition of the extreme fractions was uniform.

The purified specimen was precipitated in twelve fractions and combustions were made from the extreme fractions with the following results

FRACTION 1.

0,1483 g. subst. yielded 0,3704 g. CO_2 or 0,1008 g. of C., or 67,97 % C.
» » » » 0,0818 g. H_2O or 0,00908 g. of H. or 6,12 % H.
0,2062 g. subst. yielded 0,5116 g. CO_2 or 0,1395 g. of C., or 67,65 % C.
» » » » 0,1112 g. H_2O or 0,01235 g. of H. or 5,99 % H.
0,1768 g. subst. yielded 0,4430 g. CO_2 or 0,1209 g. of C., or 67,87 % C.
» » » » 0,0970 g. H_2O or 0,01077 g. of H. or 6,09 % H.

FRACTION 12.

0,159 g. subst. yielded 0,3964 g. CO_2 or 0,1080 g. C. or 67,92 % C.
» » » » 0,0862 g. H_2O or 0,00957 g. H. or 6,01 % H.
0,1868 g. subst. yielded 0,4666 g. CO_2 or 0,1277 g. C. or 68,09 % C.
» » » » 0,1013 g. H_2O or 0,01125 g. H. or 6,02 % H.

(1) M. VEJUX-TYRODE : Journ. of Med. Research, May, 1902.



	Carbon	Hydrogen	Oxygen
	67,97	6,12	
	67,65	5,99	
	67,87	6,09	
	67,92	6,01	
	68,09	6,02	
Average	67,90	6,04	26,06

	FOUND Average	CALCULATED FOR $(C_{14}H_{15}O_4)\chi$
C.	67,90 %	68,01 %
H.	6,04 %	6,07 %

It is apparent from these results that the composition was uniform and that we were dealing with but one neutral body, whose formula was $(C_{14}H_{15}O_4)$, as its calculated composition C. 68,01 %, H. 6,07 %, O. 25,91 % agrees closely with the obtained average percentage composition of our body, which may be called Piscidein.

In the experiments to be cited, Piscidein was administered to the various animals in the form of an oil emulsion which was made by rubbing up the substance with olive oil, water, and a trace of sodium bicarbonate.

Since Jamaica Dogwood is used by the natives of Jamaica as a fish poison, we tried first our Piscidein upon fishes. As may be seen by the few experiments quoted below, these animals were first paralyzed and afterwards killed by the drug.

Two small fishes (minnows) in 500 c.c. H_2O.

3 h. 10' P. M.	Introduced into the water 0,03 g. Piscidein in oil emulsion.
5 h.	Fishes stupified.
5 h. 25'	Fishes lay on side.
8 h.	Fishes dead.

Two small fishes (minnows) in 500 c.c. H_2O.

10 h. 30' A. M.	Piscidein put into dish.
12 h. M.	Fishes stupified.
2 h. 30' P. M.	Fishes on back an side.
4 h.	Fishes dead.

Undoubtedly some portion of the nervous or muscular mechanism was affected in fishes.

In order to study in more detail the action of Piscidein, the more highly differentiated vertebrates were selected. The first was the frog.

When about 0,005 g. to 0,01 g. of Piscidein is administered to a frog in one to a few hours, the reflexes of the animal diminish, he crouches with his head touching the table his respiration and sensibility



become abolished when the animal is apparently dead, the heart still beats energetically, but more slowly for several hours and the motor nerves and muscles still react to electrical stimulation.

Central stimulation of the sensory trunks produces no effect, but stimulation of the spinal cord directly produces tetanic convulsions. From these results one is lead to suspect that the motor areas of the cord, the motor nerves, motor nerve endings and muscles are not depressed by Piscidein. That the muscles are not depressed was further shown by the fact that the height and force of contraction was not decreased in nerve muscle preparation of poisoned frogs, as compared with the corresponding muscle of the same frogs removed before the injection of the poison.

In opposition to the immunity of the motor elements to the action of Piscidein is the marked sensitiveness of the sensory tracts of the cord which are rapidly paralyzed.

The centre of respiration is early paralyzed and it seems that the vasomotor functions are also depressed because dilatation ot the vessels of the webs and mesentery were observed after this drug.

In order to illustrate the general action of Piscidein on frogs the protocol of the following two examples are appended.

Frog medium size.

12 h. 10′. Injected into ventral lymph sac 0,01 gr. Piscidein.
2 h. 30′. Reflexes gone, incoördination, lies in a crouching position, when placed on back remains motionless.
3 h. 30′. Motionless, but still breathes.
4 h. Respiration stopped, but heart still beats slowly, but forcibly.
4 h. 20′. Heart beats 28 times a minute.
6 h 30′. » » 20 » » »
8 h. » » 20 » » » Stimulation of the peripheral end of the sciatic produced no effect. Stimulation of the cord directly produced tetanus.

Frog medium size.

9 h. 20′. Injected into ventral lymph sac 0,005 g. Piscidein.
11 h. 10′. Reflexes much diminished, animal crouches with head touching the table.
2 h. 30′. All reflexes abolished.
2 h. 40′. Respiration stopped, but heart still beating, diminished in rate, but contraction strong.
3 h. Heart beats 32 times per minute.
3 h. 30′. » » 30 » » »
4 h. » » 25 » » »
5 h. 20′. » » 18 » » »
6 h. Heart stopped in systole.



The following two experiments are taken from a series designed to study the action on the reflex irritability in more detail.

Frog medium size.

1 h. 20′ decapitated the animal. Stimulated the foot at intervals with 0,1 % H_2SO_4 solution.

Time	Time of reaction in seconds	REMARKS
2 h. 30′	3	
2 h. 40′	3	Injected 0,01 g. Piscidein in ventral Lymph sac.
3 h. 15′	2,5	
3 h. 30′	3,4	
3 h. 45′	4,5	
4 h. 15′	8	
4 h. 38′	12	
5 h. 10′	12,5	
5 h 25′	40	
5 h. 30′	No reaction	Upon stimulation of the central end of the sciatic nerve, no response took place, while stimulation of the peripheral end produced contraction of the leg.

Frog medium size.

1 h. 20′ decapitated the animal. Stimulated the foot of the animal at intervals with 0,1 % H_2SO_4 solution.

Time	Time of reaction in seconds	REMARKS
2 h. 30′	2	
2 h. 40′	2	Injected 0,01 g. of Piscidein into ventral lymph sac.
2 h. 45′	2	
3 h.	4	
4 h.	7,5	
4 h. 30′	8	
4 h. 45′	9	
4 h. 50′	10	
5 h. 10′	18	
5 h. 25′	36	
5 h. 30′	No reaction	Stimulation of the central end of the sciatic nerve produced no reaction, while stimulation of the peripheral end produced contraction of the leg.

In the experiments upon frogs the heart was found to beat long after respiration had stopped and when the animal was completely paralyzed. The following experiments were performed to study the direct action of Piscidein upon the frog's heart.

Frog medium size. Fenestrated.

Time	Heart Rate per min.	REMARKS
8 h.	60	
8 h. 09′	60	
8 h. 14′	60	
8 h. 15′		Injected 0,01 g. Piscidein into dorsal lymph sac.
8 h. 45′	54	
9 h. 08′	48	
9 h. 18′	42	Increase in the force of contraction.
9 h. 39′	36	
9 h. 59′	30	
10 h. 09′	24	
10 h. 19′	20	
10 h. 39′	18	
10 h. 59′	30	
11 h. 30′	28	
11 h. 45′	26	
12 h. 30′	20	
1 h. 15′	16	
2 h.	10	
2 h. 30′	6	
3 h.		Heart stopped in stystole.

Frog medium size. Fenestrated.

Time	Rate per min.	REMARKS
8 h.	60	
8 h. 08′	60	
8 h. 13′	60	
8 h. 15′		Injected 0,01 g. Piscidein into dorsal lymphsac at 8 h. 15′.
8 h. 45′	48	
9 h. 8′	36	
9 h. 18′	30	
9 h. 39′	18	
9 h. 58′	15	Increase in the force of contraction.
10 h. 18′	12	
10 h. 38′	30	
11 h. 8′	30	
11 h. 29′	26	
11 h. 43′	24	
12 h. 15′	20	
12 h. 45′	16	
1 h. 15′	12	
2 h.	8	
2 h. 30′	4	
3 h.		Heart stopped in systole.

Frog medium size. Fenestrated.

Time	Heart Rate per min.	REMARKS.
8 h.	60	
8 h. 8′	60	
8 h. 13′	60	
8 h. 15′		Injected 0,01 g. Piscidein into dorsal lymph sac.
8 h. 45′	48	
9 h. 08′	36	
9 h. 18′	30	
9 h. 39′	18	
9 h. 58′	15	Increase in the force of contraction
10 h. 18′	12	
10 h. 30′	30	
11 h. 08′	30	
11 h. 29′	26	
11 h. 43′	24	
12 h. 15′	20	
12 h. 45′	16	
1 h. 15′	12	
2 h	8	
2 h. 50′	4	
3 h.		Heart stopped in systole.

Frog medium size. Fenestrated.

8 h.	54	
8 h. 08′	54	
8 h. 13′	54	
8 h. 15′		Injected 0,01 g. Piscidein into dorsal lymph sac.
8 h. 43′	42	
8 h. 53′	36	
9 h. 16′	24	Increase in the force of contraction.
9 h. 36′	18	
10 h, 06′	12	
10 h. 36′	12	
10 h. 56′	18	
11 h. 07′	24	
11 h. 40′	20	
12 h. 15′	20	
12 h. 45′	18	
1 h. 15′	14	
2 h.	9	
2 h. 30′	4	
2 h. 45′	2	
3 h.		Heart stopped in systole.

To determine whether the decrease in rate was due to a stimulation of the vagus or whether it is due to a direct action upon the muscle of the heart, the above experiments were repeated, but in addition the vagus endings were paralyzed by atropine.

Frog medium size. Fenestrated.

Time	Heart Rate per min.	REMARKS.
10 h. 08'	52	
10 h. 19'	52	
10 h. 32'		Injected 0,02 g. Piscidein into dorsal lymph sac.
10 h. 39'	52	
10 h. 59'	48	
11 h. 33'	36	
11 h. 55'	32	
11 h. 55'		Applied directly on heart a few drops of atropine 1,0 % solution.
11 h. 58'	28	
12 h. 14'	24	
1 h. 58'	24	
2 h. 30'	20	
2 h. 55'	16	
3 h. 30'	16	
4 h.	16	
4 h. 30'	16	
5 h. 20'	16	Contractions very slight.
5 h. 30'		Heart stopped in systole.

Frog medium size. Fenestrated.

10 h. 06'	52	
10 h. 18'	48	
10 h. 30'		Injected 0,02 g. Piscidein into dorsal lymph sac.
10 h. 37'	52	
10 h. 58'	44	
11 h. 32'	36	
11 h. 52'	32	
11 h. 53'		Applied on heart directly, few drops of atropine 1 % solution.
11 h. 56'	28	
12 h. 12'	28	
1 h. 56'	24	
2 h. 30'	24	
2 h. 54'	28	
3 h. 30'	28	
4 h.	28	
4 h. 30'	20	
5 h. 15'	20	
5 h. 30'		Applied more atropine, no effect.
5 h. 40'	20	Contractions hardly visible. Heart much contracted.
5 h. 53'		Heart stopped in systole.

It is apparent from these last experiments that paralysis of the vagus endings by atropine has no effect upon the diminution in the heart rate effected by Piscidein, therefore the latter must act directly upon the heart itself.

As the force of the contractions of the frog's heart seemed to be increased, the following two experiments are given to show the direct action of the drug upon the height of the heart's contraction.

Jumbo frog. Fenestrated.

9 h. 20'. A pin inserted into the apex connected with a lever which registered on a revolving drum the height of the heart's contraction.

Time	Average height of contraction in millimeters	Rate of Pulse per min.	Rate of respirations per min.	REMARKS
10 h.	20	40	40	
10 h. 05'	20	40	40	
10 h. 10'	20	40	40	Injected 0,1 g. Piscidein in dorsal lymph sac.
10 h. 30'	23	44	40	
11 h. 45'	35	32	36	
12 h. 10'	30	28	32	
1 h. 55'	15	24	32	
2 h. 20'	20	24	0	Respiration stopped.
3 h.	20	20		
3 h. 10'	25	24		
3 h. 23'	25	16		
4 h. 15'	35	24		
4 h. 20'	43	26		1 drop of 1 % atropine on heart.
7 h. 15'	35	20		
11 h. 05'	32	16		
A. M. 9 h. 20'	25	6		
10 h. 35'	22	8		
10 h. 55'	12	8		
11 h. 12'				Heart stopped in systole.

Jumbo frog. (Operated upon same as above.)

Time	Average height of contraction in millimeters	Rate of pulse per min.	Rate of respirations per min.	REMARKS
9 h. 40′	13			
9 h. 50′	12	54		10 A. M. injected 0.05 g. Piscidein into dorsal lymph sac.
10 h. 10′	27	54		
11 h.	25	45	7	
11 h. 27′	16	36		Respiration stopped at 12 M.
12 h. 15′	19	12-25		Pulse irregular.
12 h. 45′	32	12		
1 h. 40′	27	12		
2 h. 22′	25	30		
3 h. 07′	45	12-28		Pulse irregular.
3 h. 48′	30	24		
5 h. 30′	37	24		
6 h. 22′	25	20		
8 h. 23′	7	10		Heart stopped at 8 h. 30′ P. M. in systole.

An increase in the force of contraction was observed. That we are dealing with a stimulant action upon the heart is further suggested by the long continued forcible contraction of this organ after the somatic death of the animal; for in the first of these two experiments the heart continued to beat for twenty-one hours after cessation of respiration, and two hours after the nerves and muscles of the leg had ceased to be irritable.

In guinea pigs and rabbits it may be noted in the experiments described below that the general action of Piscidein is much the same as with frogs. In these animals the main feature of the action is a powerful depression of respiration which, together with the vasomotor paralysis is truly the cause of death since the heart still beats after respiratory arrest.

Guinea Pig weighs 200 g.

4 h. 00′. Injected subcutaneously 0,04 g. Piscidein.
5 h. 10′. Slight excitement. Incoordinate walk.
5 h. 16′. Unable to walk.
5 h. 20′. Respiration 72 per minute.
5 h. 27′. » 20 » » dyspnoeic.
5 h. 35′. » 12 » » very dyspnoeic.
5 h. 45′. Respiration stopped while heart is still beating.
5 h. 49′. Heart stopped.

Guinea Pig weighs 400 g.

10 h. Injected intraperitoneally 0,03 g. Piscidein.
10 h. 45′. Convulsions; urination; lies on the side, unable to stand.

10 h. 50'. Respiration 6 per minute, convulsive in character.
11 h. Respiration stopped, but beart still beating.
11 h. 03'. Heart stopped.

Guinea Pig weighs 440 g.

2 h. 10'. Injected intraperitoneally 0,01 g. Piscidein.
3 h. Urination, animal lies on side with head touching the ground, unable to stand.
3 h. 10'. Urination.
3 h. 15'. Convulsive movements.
3 h. 25'. Respiration stopped.

Guinea Pig weighs 250 g.

10 h. 32'. Injected intraperitoneally 0,03 g. Piscidein.
10 h. 50'. Convulsions, urination.
10 h. 53'. Blinking of the eyelids, trismus, unable to stand. Reflexes diminished.
0 h. 54'. Convulsive respirations, unconscious, no corneal reflexes.
11 h. Respiration stopped.
After death was found.
Intestines and bladder contracted.
Heart still beating.
Muscular tremor on the back.

Rabbit weighs 800 g.

10 h. 30'. Given 0,1 g. Piscidein into peritoneum.
10 h. 48'. Trismus.
10 h. 49'. Clonic convulsions. Some salivation.
10 h. 52'. Muscular tremor all over body, Unable to stand.
10 h. 54'. Defecation. Convulsive respiration. Unconscious. No corneal reflexes.
10 h. 56'. Respiration stopped.
After death was found.
Bladder and small intestines contracted.
Heart still beating.
Well marked muscular tremor in back muscles.

The animals seemed conscious to the last, so it is probable that there is little or no depressant action on the cerebrum. On the other hand, the animals showed simply the symptoms of profound collapse due to paralysis of the centre of respiration and probably also of the vasomotor centre in the medulla, as artificial respiration never saved the animals, although the heart still continued to beat.

In order to study more closely the influence on the respiration, blood pressure and urinary secretion, the following experiments were performed.

Rabbit weighs 1910 g.

1 h. 4'. Chloral given per os. Cannula was inserted into bladder which emptied into a graduate, a cannula in the right carotid was joined to a manometer, while a third cannula inserted into the trachea was connected with a gasometer.

Time (*)	Urine in c.c.	Respiration per min.		Pulse per min.	Blood pressure in mm. of Hg.	REMARKS
		in c.c.	Number			
10 h. 45'		1100	66	204	90	
10 h. 45'—10 h. 55'	3,6	1100	66	186		
10 h. 55'—11 h. 05'	3,4	1050	66			
11 h. 05'—11 h. 15'	2,3	1075	66			
11 h. 15'—11 h. 25'	2,2	1050	66	160		Injected 0,033 g. Piscidein into pleura at 11 h. 20' A. M.
11 h. 25'—11 h' 35'	2	1050	66	156		
21 h. 35'—11 h. 45'	2	1050	60	156	100	
11 h. 45'—11 h. 55'	2	1000	60	168		
11 h. 55'—12 h. 05'	1,8	1000	54	168		
12 h. 05'—12 h. 15'	1,6	950	60	168	98	
12 h. 15'—12 h. 25'	2	930	54	156	116	
12 h. 25'—12 h. 35'	2				64	Amplitude of pulse curve increased. Heart stopped at 12 h. 35'.

Rabbit weighs 1850 g.

1,3 g. Urethane given per os. Operation same as above.

Time	Urine in c.c.	Respiration per min.		Pulse per min.	Blood pressure in mm. of Hg.	REMARKS
		in c.c.	Number			
2 h. 50'		900	180	126	80	
2 h. 55'—3 h. 05'	3	900	104	216		
3 h. 05'—3 1. 15'	2,2	800	54	204		
3 h. 15'—3 h. 25'	2	800	60	198		Injected 0,05 g. Piscidein into pleura at 8 h, 31 P M.
3 h. 25'—3 h. 35'	1,4	700	54	216	70	
3 h. 35'—3 h. 45'	0,8	600	54	198		
3 h. 45'—3 h. 55'	0,8	500	42	198		
3 h. 55'—4 h. 05'	0,8	425	42	192	92	
4 h. 10'			36	192		
o h. 05'—1 h. 25'	0,2	200	36	204	122	Amplitude of heart curve increased four fold.
4 h. 15'—4 h. 25'	0,2	130	20	120	102	
4 h. 28'		25	12	132		Respiration stopped at 4 h. 28'1/2 P.M.
4 h. 30'				90		

(*) With the exception of the urine the various observations were made for one minute within the time enumerated in the first column.



Rabbits weighs 1720 g.

Given 1,3 g. Chloral per os. Operation same as in the two preceding experiments.

Time	Urine in c.c.	Respiration per min.		Pulse per min.	Blood pressure in mm. of Hg.	REMARKS
		in c.c.	Number			
4 h. 50′		400	30	270		
4 h. 45′—4 h. 55′	0,6	400	30	270		
5 h.		380	30	270		Injected 0,05 g. Piscidein into pleura at 5 h. 03′ P. M.
4 h. 55′—5 h. 05′	0,4	380	30	258	66	
5 h. 05′—5 h. 15′	0,3	400	28	258		
5 h. 15′—5 h. 25′	0,3	400	28	252	66	
5 h. 22′				182	88	
5 h. 25′—5 h. 35′	0,4		6	180		
5 h. 42′				192	80	
5 h. 44′			6	198	54	Amplit. of heart curve much increased.
5 h. 48′				120		Respiration stopped at 5 h. 48′
						Heart stopped at 5 h. 50′.

Thus this series shows a decrease in the force and rate of respiration which usually arises very suddenly. Either proceding or accompanying this depression of respiration there is to be observed a diminution in the rate of the pulse, but an increase in the blood pressure and in the amplitude of the heart's contraction. Preceding the final arrest of respiration there occurs a sharp and sudden fall of blood pressure in spite of the strong contractions of the heart, which, as in some experiments to be cited, continued to beat for over one half hour after complete arrest of the natural respiration and after the blood pressure had almost fallen to the abcissa.

In tho following two experiments the effect of the drug upon the height of the heart's contraction was studied directly as in frogs and with the same result, i. e., the force of the heart's contraction was found to be increased.

Rabbit weighs 1820 g.

Urethane 1,3 g. given per os. Animal placed on board and heart exposed. Pin placed in apex; this pin attached to lever which records on revolving drum the heart's contraction.

Time	Height in mm.	Pulse per min.	Respiration No. per min.	REMARKS
10 h. 30'	20			Injected 0,1 g. Piscidein into pleura at 10 h. 42'.
11 h. 15'	16	204	36	
11 h. 27'	30	204	42	
11 h. 30'	30		24	
11 h. 40'	30	162	24	
11 h. 45'	15			
11 h. 55'	16	102	4	Respiration stopped at 11 h. 55' 30''.
11 h. 56'	5			Heart stopped at 12 h. 01'.

Rabbit weighs 2120 g.

Given 1,3 g. per os. Animal operated upon as above. Drum showing heart's contraction.

Time	Height in mm.	Pulse per min.	Respiration No. per min.	REMARKS
9 h. 48'	9			Injected 0,1 g. Piseidein into pleura at 9 h. 56'.
10 h. 05'	9			
11 h. 15'	6			
11 h. 45'	8			
12 h. 13'	17			
12 h. 25'	40			
12 h. 28'	52			
12 h. 31'	58			
12 h. 43'	30			
2 h. 15'	30	120	31	
2 h. 25'	16	103	3	
2 h. 28'	16	54	2	
2 h. 44'	14	34	0	Respiration stopped at 2 h. 44'.
2 h. 56'	6	18	0	
3 h. 02'		12	0	Heart stopped at 3 h. 05',

The decrease in the pulse rate is due at least in part to direct action upon the heart muscle, because cutting of the vagi or paralyzing them by atropine does not wholly suspend the effect upon the rate. The following experiments serve as examples.

Rabbit weighs 1950 g.

Rabbit given 1,3 g. chloral per os. Operation consisted of inserting a cannula in the bladder to collect the urine, one in the right carotid to register the blood pressure. The gasometer was connected to a cannula in the trachea and the jugular vein contained a can..ula for the injection of atropine.

Time	Urine in c.c.	Respiration per min.		Pulse per min.	Blood pressure in mm. of Hg.	REMARKS
		in c.c.	Number			
2 h. 30'		540	90	180	60	
2 h. 33'			84	180		
2 h. 35'			72	180		Injected 0,03 g. Piscidein into pleura at 2 h. 43'.
2 h. 30'—2 h. 40'	2,2	400	60	198		
2 h. 40'—2 h. 50'	2,2	700	54	210		Inject. atropine at 2 h. 45' intravenously.
2 h. 50'—3 h.	2,2	600	54	240	64	Vagus paralyzed as shown by electrical stimulation.
3 h. 00'—3 h. 10'	2,2	625	54	240		» »
3 h. 10'—3 h. 20'	2,2	650	54	240		» »
3 h. 20'—3 h. 30'	2,2	620	48	252	64	» »
3 h. 30'—3 h. 40'	1,8	650	48	270		» »
3 h. 40'—3 h. 50'	1,4	650	48	256		Injected 0,05 g. Piscidein into pleura at 3 h, 57'.
3 h. 50'— 4 h.	1,4	600	48	252	68	Vagus paralyzed as shown by electrical stimulation.
4 h. 00'—4 h. 10'	1,2	600	42	240		» »
4 h. 10'—4 h. 20'	0,8	625	48	252	76	» »
4 h. 20'—4 h. 30'	1,0	500	48	270	80	» »
4 h. 30'—4 h. 40'	0,4	400	42	198	102	
4 h. 42'		320	36		112	Respiration stopped at 4 h. 47'.
		140			104	Heart stopped at 4 h. 50',

Rabbit weighs 1800 g.

Given 1,3 g. Urethane. Operation same as in the preceding one.

Time	Urine in c.c.	Respiration per min. in c.c.	Respiration per min. Number	Pulse per min.	Blood pressure in mm. of Hg.	REMARKS
10 h. 30′		700	54	270	86	
10 h. 35′		700	54	258		Vagi cut at 10 h. 43′.
10 h. 30′—10 h. 40′	3,8	700	48	270		
10 h. 45′		670	36	270		
10 h. 40′—10 h. 50′	3,8	700	36	270		
10 h. 50′—11 h.	2,8	750	36	288		Injected 0,05 g. Piscidein into pleura at 11 h. 02′.
11 h. 00′—11 h. 10′	2	850	36	288		
11 h. 10′—11 h. 20′	2	850	36	288		
11 h. 20′—11 h. 30′	2,2	850	36	294	90	
11 h. 30′—11 h. 40′	2	850	36	288		
11 h. 40′—11 h. 50′	1,6	800	36	294		
11 h. 50′—12 h.	1,4	775	36	256		
12 h. 06′			48	192		
12 h. 00′	1,8	740	40	192	112	
12 h. 15′		600	36	126		Injected 0,003 g. Atropine intravenously at 12 h. 15′.
12 h. 18′			36	180	126	
12 h. 21′		400	33	186		
12 h. 23′			24	204		
12 h. 24′				222	116	
12 h. 25′		450	12	216		Amplitude of heart curve much increased.
12 h. 27′		390	12	270		
12 h. 28′				252	94	
12 h. 40′			10	210		Respiration stopped at 12 h. 43′.
12 h. 42′			10	156		Heart stopped at 12 h. 46′.

Rabbit weighs 1750 g.

Gave animal 1,8 g. per os. Collected urine and registered respiratory capacity and blood pressure as in preceding experiments.

Time	Urine in c.c.	Respiration per min.		Pulse per min.	Blood pressure in mm. of Hg.	REMARKS
		in c.c.	Number			
9 h. 50′—10 h. 00′	0,6	850	84	198		
10 h. 05′		750	72	198	84	
10 h. 00′—10 h. 10′	0,6	720	60	198		Cut both vagi at 10 h. 12′.
10 h. 15′		670	36	300		
10 h, 10′—10 h. 20′	0,8	700	36	300	92	
10 h. 25′		680	34	286		Injected 0,05 g. Piscidein into pleura at 10 h. 30′ A. M.
10 h. 20′—10 h. 30′	0,6	700	34	280		
10 h. 30′—10 h. 40′	0,6	750	36	300		
10 h. 50′—11 h, 00′	0,6	1000	42	280	96	
11 h. 00′—11 h. 10′	0,6	1900	48	280	98	
11 h. 10′—11 h. 20′	0,8	200	30	272	106	
11 h. 22′			28	180	84	
11 h. 24′			12	18		Amplitude of heart curve increased.
11 h. 25′		0	0		64	Respiration stopped at 11 h. 25′.
						Heart stopped at 11 h, 27′.

Rabbit weighs 1680 g.

Chloral 1,3 g. per os. Operation as above. Vagi cut before records taken.

Time	Urine in c.c.	Respiration per min.		Pulse per min.	Blood pressure in mm. of Hg.	REMARKS
		in c.e.	Number			
3 h. 05′		400	30	276		
3 h. 00′—3 h. 10′	0,2	400	30	270	44	
3 h. 15′		400	30	270		Injected 0,5 g. Piscidein into pleura at 3 h. 25′.
3 h. 10′—3 h. 20′	0,2	400	30	270		
3 h. 20′—3 h. 30′	0,4	400	30	270		
3 h. 30′—3 h. 40′	0,2	400	30	270	44	
3 h. 40′—3 h. 50′	0,2	240	30	270	58	Amplitude of heart curve increased.
3 h. 57′				156		Respiration stopped at 3 h. 57′.
						Heart stopped at 4 h. 03′.

Since the fall of blood pressure following the rise occurs synchronously with the fallure of respiration, it was interesting to see whether this fall in blood pressure could be averted by artificial respiration.

Rabbit weighs 1900 g.

Given per os 1,3 g. urethane. Operation consisted in placing a cannula in the trachea and one in the carotid to register the capacity of respiration and the blood pressure.

Time	Respiration per min. in c.c.	Respiration per min. Number	Pulse per min.	Blood pressure in mm. of Hg.	REMARKS
11 h. 05'	900	100	200	100	
11 h. 10'	850	92	208		
11 h. 20'	850	84	208	100	
11 h. 25'					Injected 0,2 g. Piscidein into pleural cavity.
11 h. 30'	825	56	208		
11 h. 40'	775	52	220		
11 h. 50'	850	52	220		
11 h, 57'	640	52	160	110	Amplitude of heart curve increased.
12 h.	700	44	160	130	» » » » »
12 h. 03'	440	24	128	140	» » » » »
12 h. 05'					Fall in blood pressure most sudden.
12 h. 07'		16	128	90	
12 h. 08'			128	76	Respiration stopped.
12 h. 20'			114		Artificial respiration now performed, i. e., from 12 h. 08'.
12 h. 24'			150		Heart beats strongly.
12 h. 83'			78		Artificial respiration discontinued.
12 h. 45'			60		

Rabbit weighs 1350 g.

Given 1,3 g. of urethane per os. Operation same as in preceding experiment.

4 h. 05'	650	44	208	46	
4 h. 12'	650	52	200	46	
4 h. 15'					Injected 0,2 g. Piscidein into pleural cavity.
4 h. 30'	450	68	172	60	
4 h. 32'				65	Respiration stopped; artificial respiration given.
4 h. 45'			150		Blood pressure fell.
4 h, 50'			100		Chest opened. Heart beating vigorously.
4 h. 53'			100		
4 h. 58'			80		
5 h.			60		
5 h. 04'			60		
5 h. 08'			66		
5 h. 15'			46		Artificial respiration discontinued.

As may be observed the fall of blood pressure cannot be averted by artificial respiration, although the heart itself may beat quite energetically



for over half an hour after stoppage of natural respiration. This fact naturally leads us to suspect a paralysis of the vasomotor system as the cause of the fall of the blood pressure.

The last experiment we quote is upon a cat and it will be observed that in the essentials it differs but little from those upon other animals.

Cat weighs 2700 g.

10 h. 22′ Given intraperitoneal 0,03 g. Piscidein.

10 h. 20′ Licking the lips.

10 h. 40′ Violent attemps to vomit.

10 h. 45′ Clonic convulsions. Dyspnoeic. Salivation Tremor of the muscles. Pulse 60.

10 h. 50′ Urination. Unable to stand. Reflexes diminished.

10 h. 54′ Defecation. Convulsive respiration. Unconscious. No corneal reflexes.

11 h. 00′ Respiration stopped.

After death was found.

Bladder and intestines contracted.

Heart still beating.

Slight tremor in muscles of the back.

As in other animals we also have in the cat collapse, contraction of organs with smooth muscle fibres, salivation and persistence of the heart's action after cessation of respiration.

Piscidein produces little or no action upon the cerebrum for the animals appear conscious almost to the last, and when consciousness is lost the collapse is very profound and sufficient in itself to explain the condition. It seems to depress the medulla without any primary stimulant action. It depresses the centre of respiration very profoundly and suddenly. Soon after the depression of the respiratory centre it depresses also powerfully the vasomotor system so that very suddenly a condition of collapse arises from the almost simultaneous depression of respiration and lowering of the blood pressure. In frogs it causes a distinct depression of the sensory column of the cord which probably also exists in warm blooded animals and explains the decreased sensitiveness to external stimuli and also the incoördinate walk.

Piscidein produces an increase in the force and a slowing in the rate of the heart. These results are due to the direct action upon the heart's muscle. It seems to stimulate striated muscles since twitching of them occurs in warm blooded animals. It also stimulates some organs with smooth muscle fibres, since the intestines and bladder are always contracted after death.

It is evident from the account of Piscidein that it resembles Physostigmine in its action.

It is not at all surprising if we consider that Piscidia Erythrina belongs to the same family as Physostigma Venenosa, that is, to the Leguminosae. Piscidia and Physostigma are among the few poisonous plants in that family which contains numerous members with edible seeds. We have a close analogy in the case of the Solanacae family, which contains many non-poisonous plants, among them the common potato, but which contains also some poisonous ones possessing toxic principles with the same action. Among these are Atropa Belladonna, Hyoscyamus Niger, and Datura Strammonium.

HUSEMAN(1) states that the fluid extract of piscidia is used in America as a substitute for morphine.

Since Dr. HAMILTON wrote on the narcotic properties of Piscidia Erythrina, it was used in such diseases as bronchitis, asthma, tetanus, chorea, writer's cramp, nervous cough and toochache. It was also used as a diaphoretic and diuretic. After Dr OTT's publication on Piscidia it was recommended as a very favorable drug, if not a specific in the cough of tuberculosis.

As with many drugs which are used before they are subjected to careful and accurate scientific investigation, this one was used for properties which it never possessed. A drug less efficient or more irrational than piscidein as a cure for consumption and as a narcotic could hardly be found, and yet piscidia enjoyed a reputation for these properties.

There is, only, one clinical observation which agrees with our investigation, and it issues from Dr. H. C. WOOD(2), who states that Piscidia Erythrina produced no narcosis, but marked nausea and vomiting in a case of neuralgia in which he used it.

According to our results we are forced to conclude that Piscidia Erythrina or its active principle Piscidein can be of no value as a therapeutical agent.

Since it has no narcotic properties it is useless as a narcotic and besides it may even be dangerous because of the readiness with which it produces collapse. As a diuretic it may be discarded because not in a single experiment in our series did it show this property.

In conclusion we wish to express our sincesest thanks to Prof. FRANZ PFAFF under whose direction this research was performed.

---

(1) HUSEMAN und HILGER : *Die Pflanzenstoffe*. Vol. 2.

(2) United State Dispensatory.

Istituto farmacologico della R^a Università di Palermo.

Ricerche farmacologiche sugli ammino-chetoni

NOTA I

(Isoamminoacetofenone)

DEL

Dr PITINI ANDREA,
Docente di Farmacologia.

Dopo che le ricerche di alcuni chimici(1) hanno reso molto probabile che l'adrenalina ($C_9H_{13}NO_3$), scoperta da Takamine, sia da considerarsi come un derivato della pirocatechina, della forma :

$$C_6H_3(OH)_2.CH(OH).CH_2.NH.CH_3 \text{ oppure}$$
$$C_6H_3(OH)_2.CH(NH.CH_3).CH_2OH,$$

non mancarono i tentativi diretti a preparare sinteticamente prodotti che fossero costituiti in modo identico od analogo e che possedessero perciò anche lo stesso comportamento fisiologico.

Ed infatti vennero oramai brevettate numerose sostanze artificiali, fra le quali sono degne di particolare menzione quelle descritte da Friedrich Stolz(2). Lo Stolz prepara i suoi composti partendo dalla pirocatechina

$$\text{orto-}C_6H_4(OH)_2$$

sopra la quale fa reagire dapprima il cloruro di cloroacetile :

$$C_6H_4(OH)_2 + Cl.CH_2.CO.Cl = HCl + C_6H_3(OH)_2.CO\cdot CH_2Cl$$

e dal clorochetone così ottenuto, per azione delle ammine, perviene a

(1) Pauly : Berichte der deutsche chemischen Gesellschaft, **36**, 2944 (1903); **37**, 1388 (1904). — Abel : ibid., **37**, 368 (1904), etc., etc.

(2) Friedrich Stolz : Berichte, etc., **37**, 4149 (1904).



sostanze basiche, amminochetoni, cui l'autore assegna la struttura : $C_6H_3(OH)_2.CO.CH_2.Cl + NH_2.R = C_6H_3(OH)_2.CO\text{-}CH_2.NH.R + HCl$, che, secondo le ricerche del prof. H. MEYER di Marburg, possiedono qualitativamente la stessa azione fisiologica dell'adrenalina.

Tali amminochetoni, per riduzione, forniscono gli alcool corrispondenti, la cui azione fisiologica si approssima maggiormente ancora a quella dell'adrenalina naturale.

A questo riguardo farò notare che nel mentre è probabile che la reazione proceda bene nel senso indicato dall'autore nel caso della cloroacetopirocatechina ed ammine, i rendimenti saranno scarsi ed il prodotto molto instabile, quando le ammine vengano rimpiazzate dall'ammoniaca.

È noto infatti che gli amminochetoni $R.CO.CH_2.NH_2$, e sopratutto quelli della serie aromatica, sono molto instabili allo stato libero, e, come hanno dimostrato V. MEYER e BRAUN(1) per l'isoamminoacetofenone $C_6H_5.CO.CH_2NH_2$, facilmente si decompongono per dare quei prodotti che vennero chiamati aldine o chetine.

Ma anche prescindendo dall'andamento della reazione, e dalla stabilità dei prodotti allo stato libero, mi è sembrato interessante studiare l'azione di alcuni amminochetoni, giacchè supposta esatta la formula di struttura attribuita all'adrenalina, era da aspettarsi che queste sostanze dovessero del pari essere dotate di energica azione fisiologica, che la presenza di sostituenti nel residuo R; $R.CO.CH_2.NH_2$ dovesse influire sopra il loro comportamento e che reciprocamente la catena $—CO.CH_2.NH_2$ dovesse modificare l'azione generale del gruppo sostituito R. Infatti è da aspettarsi che anche nel comportamento fisiologico l'azione dei sostituenti possa manifestarsi in modo costitutivo o modificativo.

Consigliato dal prof. ANGELI, che sentitamente ringrazio, io ho incominciato le mie ricerche da uno degli amminochetoni più facilmente accessibili, l'isoamminoacetofenone $C_6H_5.CH_2.CO.NH_2$, che si ottiene dall'isonitroso derivato $C_6H_5.CO.CH(NOH)$, per azione dell'idrogeno nascente (Sn ed HCl). Ho preparato nel Laboratorio di Chimica Farmaceutica l'isoamminoacetofenone, occorsomi per le esperienze, secondo le norme date da HANS HUFE(2).

A tale scopo preparai l'isonitrosoacetofenone ($C_6H_5.CO.CH.NOH$) lasciando per due giorni a freddo il miscuglio di una molecola di acetofenone con una di nitrito d'amile ed un atomo di sodio in parti venti

(1) V. MEYER e BRAUN : Berichte der deutsche chem. Gesellsch., **21**, 1269 (1888).
(2) HANS HUFE : Berliner Berichte, **18**, 254.

di alcool assoluto. In tal modo si separa una massa cristallina costituita dal sale sodico dell'isonitrosoacetofenone, che raccolto su filtro e lavato con alcool ed etere fu decomposto, dopo averlo disciolto in acqua, con la quantità teorica di acido acetico. Il prodotto così ottenuto si ebbe purissimo cristallizzandolo una volta da poco cloroformio. Si presenta in tavole madreperlacee, che fondono a 126°—128° (CLAISEN (1)).

. Per trasformarlo nell'amminoacetofenone, gr. 20 di isonitrosoacetofenone furono disciolti in poco alcool e vi si aggiunsero gr. 50 di cloruro stannoso, gr. 98 di acido cloridrico fumante e poco stagno metallico. Lasciato a freddo per qualche ora, dapprima si forma il cloridrato doppio di stagno e della base; si filtra, diluendo con poca acqua ed il filtrato si sottopone all'idrogeno solforato per separare lo stagno sotto forma di solfuro. Separato per filtrazione il solfuro di stagno il liquido viene evaporato fino a secchezza nel vuoto, cosi resta indietro il cloridrato della base

$$C_6H_5.CO.CH_2.NH_2.HCl$$

che ripreso con pochissima acqua si evapora nuovamente a secchezza in capsula a bagno maria. Basta allora lavarlo un paio di volte con acetone per averlo puro, cristallizzato in aghetti quasi bianchi.

Il sale cloridrato che adoperai per le mie ricerche sugli animali è facilmente solubile in acqua. Come animali di esperimento mi servî delle rane, delle cavie e dei cani. Riferiró sommariamente i resultati di una prima serie di esperienze da me fin qui fatte.

Nelle rane iniettando nei seni linfatici dorsali 2—3 milligr. di cloridrato di isoamminoacetofenone non si osserva ordinariamente nulla di particolare; solo con dosi di 4 milligrammi si ha debolezza nei movimenti volontari, diminuzione della eccitabilitá riflessa, dilatazione pupillare, ma la rana si rimette completamente dopo alcune ore.

Con dosi di 6—8 milligrammi si hanno fenomeni analoghi e la rana torna anche al normale; solo una dose di 10 milligrammi è sicuramente mortale.

Riporto qui qualcuna delle esperienze da me fatte sulle rane.

Rana discoglossus di gr. 16.

Ore 15.10. iniezione di milligr. 6 di cloridrato di isoamminoacetofenone nei seni linfatici dorsali.

15.17. sta inerte con le pupille dilatate, stimolata reagisce.

15.20, mostra difficoltà ad eseguire i movimenti, gli arti posteriori hanno una flessione minore della normale e se distesi vengono ritirati di poco.

(1) CLAISEN : Berliner Berichte, 20, 2194.



15.25, posta sul dorso vi rimane, movimenti ioidei sospesi, stimolando ritornano, riflessi debolissimi.

15.30, paralisi completa, pupille dilatate, aperto il torace il cuore batte con discreta forza 18 volte in 30''.

15.47, applicando la corrente indotta alla distanza 5 delle bobine si ha reazione, agendo sul midollo, sullo sciatico o sui muscoli.

Giorno seguente la rana è trovata normale.

Rana discoglossus di gr. 22.

Ore 11 iniezione nei seni dorsali di milligr. 8 di sostanza.

11.14, paresi degliarti, che si va accentuando, reagisce assai debolmente a stimoli forti.

11.16, posta sul dorso non si rivolta, arresto del respiro.

11.18, i movimenti ioidei in seguito a un forte stimolo ritornano rari, deboli e irregolari, e poco dopo si arrestano.

11.28, paralisi completa, arresto del respiro, riflessi scomparsi.

11.32, il midollo, lo sciatico e i gastrocnemi danno reazione se stimolati con corrente indotta a distanza 6 delle bobine. Aperto il torace, senza che la rana reagisca, si trova che il cuore pulsa validamente 20 volte in 30''.

14 persiste nello stesso stato.

15 ricominciano i movimenti ioidei e tornano i riflessi corneali.

15.45, ritorno dei movimenti riflessi e volontari, assai deboli.

16 la rana è alquanto rimessa, si muove debolmente, il respiro è poco frequente.

Giorno seguente ore 9 la rana è normale.

Rana discoglossus di gr. 18.

Ore 15 iniezione di 10 milligr. di sostanza nei seni dorsali.

15.15, posta sul dorso vi rimane.

15.18, abolizione dei riflessi, arresto del respiro.

15.22, la rana sta immobile in qualunque posizione.

15.40, applicando la corrente indotta sul midollo, sul nervo o sul gastrocnemio si ha reazione; aperto il torace il cuore ha 15 pulsazioni in 30''.

16 stesso stato, 16 pulsazioni in 30''.

9 giorno seguente, la rana sembra morta, il cuore si contrae assai raramente e debolmente 5 volte in 30''.

11 arresto del cuore, stimolato meccanicamente reagisce con qualche contrazione debolissima.

12 arresto definitivo del cuore.

Riassumendo adunque da queste esperienze risulta che il cloridrato di isoamminoacetofenone nelle rane determina abolizione dei movimenti volontari; i riflessi diminuiscono di intensità fino alle scomparsa; il respiro prima si rallenta e poi finisce per arrestarsi; il cuore continua a pulsare a lungo sebbene con minore frequenza, dopo l'arresto del respiro. Solo per dosi elevate il cuore subisce un rallentamento graduale nella sua frequenza



fino all'arresto. Quando la dose non è mortale ritornano prima i movimenti respiratori, poi i riflessi ed in ultimo quelli volontari.

L'eccitabilitá muscolare non è influenzata, poiché eccitando i muscoli delle rane avvelenate, anche con correnti deboli, si ha reazione.

I nervi motori conservano anche la loro eccitabilitá durante la paralisi. L'abolizione dei movimenti volontari e dei riflessi non è dunque dovuta ad azione del veleno sul muscolo o sul nervo, ma piuttosto ad azione centrale. Dividendo una rana in due parti, mediante una legatura che interrompe la circolazione, lasciando integri i nervi lombari, se si inietta nel treno anteriore la sostanza, l'azione tossica si estrinseca ugualmente sia nel treno anteriore che nel posteriore.

Il calibro vasale non è visibilmente modificato dall'isoamminoacetofenone, per come ho potuto osservare nei vasi polmonari delle rane avvelenate.

Negli animali a sangue caldo, come nelle rane, sono anche necessarie dosi elevate perché si ottenga la morte.

Nelle cavie la dose mortale è di 85 centigr. per kilogr. Con dosi minori si ha soltanto lieve aumento di eccitabilitá, tremore che dopo un pó di tempo scompaiono e l'animale ritorna al normale.

La dose di centigr. 50 per via ipodermica in una cavia di gr. 600 dà il seguente quadro fenomenico.

Cavia di gr. 600.

Ore 11,30, iniezione ipodermica di centigr. 50 di cloridrato di isoamminoacetofenone in 2 cmc. di acqua.

11.44, l'animale è irrequieto.

11.53, tremore, aumento di frequenza del respiro.

12.05, l'animale cade difianco ed è agitato da forti scosse muscolari.

12.25, vuol reggersi sugli arti ma non può mantenere l'equilibrio.

12.30—17, durante questo tempo l'animale sta accovacciato, respiro frequente, pupille dilatate. Stimolato a camminare cade, gli arti posteriori rimangono allungati e gli anteriori non sono sufficienti a sorreggerlo.

Giorno seguente è trovato morto.

Nei cani l'isoamminoacetofenone produce effetti analoghi a quelli osservati nelle cavie.

Cane di kgr. 4,600.

Ore 15 iniezione ipodermica di centigr. 30 di isoamminoacetofenone per kilogrammo di animale.

15,14, forte tremore, vomito, respiro frequente.

15,22, cade di fianco, agitando fortemente gli arti; non è possibile rialzarlo, nè può rialzarsi perché gli arti cedono, specialmente i posteriori.



15,35, l'animale cerca di sorreggersi sugli arti anteriori ma non vi riesce; il respiro è raro e profondo; le pupille assai dilatate.

16,15, cerca invano di aiutarsi con gli arti anteriori, gli arti posteriori restano allungati.

18 l'animale riesce a sollevarsi ma gliarti non lo sorreggono bene, li divarica e li poggia in diverso senso, irregolarmente e ricade; tenta camminare strisciando gli arti.

18,10, riesce a camminare un pò, barcollando, poi si accovaccia.

Giorno seguente l'animale è completamente rimesso.

Anche nei mammiferi dunque l'isoamminoacetofenone manifesta la sua azione paralizzante, preceduta però, a differenza che nelle rane, da una fase di eccitazione.

In quanto all'apparecchio circolatorio, nei cani, dosi medie producono solo un discreto aumento nella frequenza e nella energia dei battiti cardiaci.

La pressione carotidea dopo l'iniezione endovenosa di 20 cgr. si eleva da 150—180 mm a 210—220, e anche fino a 240 mm di Hg.

Nei cani si osserva, così come nelle rane, durante l'avvelenamento, dilatazione pupillare.

Questa dilatazione pupillare si può anche rilevare instillando direttamente la sostanza nel sacco congiuntivale, senza che si noti alcuna spiccata modificazione nei vasi della congiuntiva.

Dalle esperienze da me finora fatte risulta adunque che tra l'azione farmacologica dell'isoamminoacetofenone e quella del principio attivo delle capsule surrenali, nota per gli studi di FOÁ, PELLACANI, VINCENT, BATTELLI, etc., vi è qualche analogia, accompagnata da rilevanti differenze.

Nel mentre sto preparando nuova quantitatá di cloridrato di isoamminoacetofenone per studiare più dettagliatamente la sua influenza sulla pupilla e rilevarne meglio le differenze che esistono con l'adrenalina di TAKAMINE, ho voluto publicare questa prima serie di esperienze per render noto che ho in corso delle ricerche su altri amminochetoni e spero di poter presto portare il mio modesto contributo alla questione dell'azione farmacologica dei nuovi composti sintetici analoghi all'adrenalina.

Travail de l'Institut de Pharmacodynamie et de Thérapie de l'Université de Gand. Directeur : Prof. J. F. Heymans.

34. De la rapidité avec laquelle le principe actif des capsules surrénales, donné en injection intraveineuse, disparaît du sang

PAR

Dr J. DE VOS, Médecin agréé de l'Office du Travail.

& Dr M. KOCHMANN, 1er assistant de l'institut.

Une série de travaux émanant de l'Institut de Pharmacodynamie et de Thérapie de Gand ont trait à la rapidité d'absorption des poisons par l'organisme. Injectés, à dose mortelle, par voie intraveineuse nous voyons que la plupart d'entre eux disparaissent du sang et sont fixés rapidement par les tissus, soit après 30 secondes déjà, rarement après 3 minutes, bien que les premiers symptômes d'intoxication n'apparaissent que plus tard, parfois après 1—2 jours, comme c'est le cas pour les toxines (1).

Le venin de serpents néanmoins ne se comporte pas tout-à-fait ainsi, vu qu'après injection intraveineuse d'une dose mortelle, on peut encore déceler sa présence dans le sang après 10 minutes; des faits semblables peuvent s'observer également avec l'antitoxine diphtéritique (2), ainsi qu'avec l'alcool éthylique comme l'un (3) de nous l'a démontré dans un récent travail, d'accord en cela avec les résultats de Gréhant.

(1) Voir la littérature chez P. Masoin : *De la rapidité d'absorption des poisons par l'organisme*. Arch. internat. de Pharmac. et de Thérap. 1903, vol. XI, 465.

(2) Decroly et Ronsse : *Pouvoir toxique et antitoxique du sang après injections intraveineuses de venin, toxine et antitoxine*. Arch. internat. de Pharmac. et de Thérap. 1899, vol. VI, 211.

(3) M. Kochmann : *Die Einwirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz*. Arch. intern. de Pharmac. et de Thérap. 1904, vol. XIII, 329.

Il nous a paru intéressant de rechercher comment se comporterait à cet égard un produit d'origine organique, à savoir le principe actif des capsules surrénales. Déjà Läwen(1), dans ces derniers temps, a institué des expériences analogues chez la grenouille. De ces recherches il résulterait que le principe actif surrénal présente une affinité élective pour les muscles lisses des vaisseaux, et qu'il suffit d'un passage à travers un segment du réseau capillaire pour constater un appauvrissement manifeste du liquide d'irrigation en principe actif. Pour Läwen ce dernier serait détruit, même dans les cas de stase circulatoire, au contact avec la paroi vasculaire.

Nous nous sommes imposés la tâche de rechercher, chez les animaux à sang chaud et notamment chez le lapin, et en nous plaçant sur un autre terrain d'expérimentation, les conditions d'absorption ou de fixation par les tissus du principe actif des capsules surrénales après son injection intraveineuse.

Pour nos recherches les « Laboratoires Optima » de Bruxelles ont mis à notre disposition un produit, connu dans le commerce sous le nom de « suprarénidine ». Cette préparation nous fut délivrée en solution à 1 °/₀₀ dans des ampoules scellées, et d'une capacité de 3 centimètres cubes.

Pour chaque expérience nous avons utilisé une ampoule fraîche; en effet les solutions perdent de leur activité sous l'influence de l'oxygène de l'air.

La propriété, que présentent les extraits de capsules surrénales, de même que les préparations du principe actif, de provoquer même à très faibles doses une augmentation de la pression sanguine a été mise à profit par nous pour élucider les différents points que nous avons résolu d'étudier.

Il importait d'abord par une série d'expériences préliminaires de déterminer l'activité de notre préparation.

Nous avons recherché, avant tout, chez le lapin la dose minimale mortelle après injection intraveineuse et avons trouvé, ainsi que l'indique le tableau ci-contre, qu'elle est d'environ 0,7 milligr. de suprarénidine par kilogramme d'animal, 2 morts et 3 survies chez les 5 animaux injectés par cette dose.

(1) Läwen : *Quantitative Untersuchungen über die Gefässwirkung von Suprarenin.* Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., 1904. Bd. 51, S. 415.



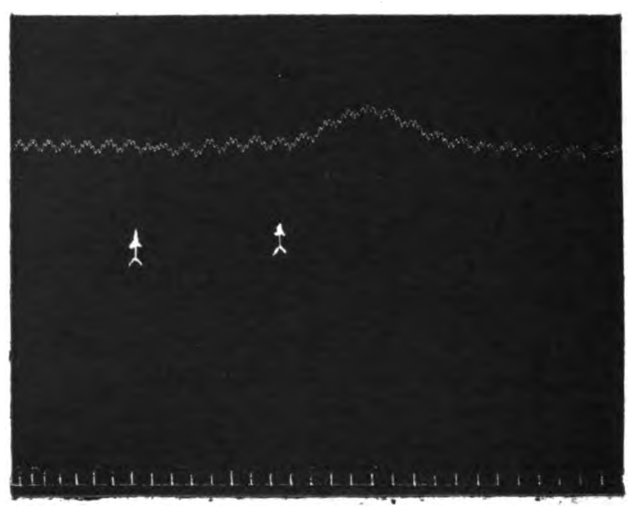
TABLEAU **A**.

	POIDS en gr.	INJECTION INTRAVEINEUSE		OBSERVATIONS
		par animal en milligr.	par kilogramme en milligr.	
Lapin 1	1840	1,8	1,0	Mort après 6 minutes. Écoulement spumo-sanguinolent par la bouche.
» 2	1550	1,2	0,8	Mort après 14 heures.
» 3	1710	1,2	0,7	Reste en vie.
» 4	1780	1,24	0,7	Id.
» 5	1705	1,2	0,7	Id.
» 6	1510	1,1	0,7	Mort après 8 minutes.
» 7	1690	1,2	0,7	Mort après 24 heures.

Nous avons déterminé ensuite la dose minima active sur la pression sanguine, c'est-à-dire la dose justement suffisante pour provoquer encore chez le lapin une élévation passagère mais manifeste de la pression. Il semblerait a priori qu'il doit être assez difficile de constater la liaison de cause à effet, car il est indispensable de maintenir la pression sanguine durant un temps relativement long à un niveau constant, afin de permettre de faire ressortir nettement les moindres changements dus à l'injection de la suprarénidine. A cet effet il faut bien envelopper l'animal en expérience dans une couverture, afin de diminuer la déperdition de chaleur, laquelle indirectement, par exemple par suite de frisson, influencerait la pression sanguine. De même il faut éviter tout ce qui est de nature à exciter soit la sensibilité sensitivo-sensorielle de l'animal, tels les attouchements, les bruits, les courants d'air, etc., toutes circonstances qui provoquent des variations de la pression sanguine.

Il faut donc qu'il règne dans la place où l'on expérimente un silence profond et qu'aucun bruit du dehors n'y soit perçu. Comme contrôle, nous nous sommes toujours assurés, au cours de nos expériences, par l'injection de quantités analogues de solution physiologique, que la pression sanguine n'est pas influencée par le fait même de l'injection d'une quantité donnée de liquide dans la circulation.

Les expériences, entreprises sous le couvert de ces précautions, nous permirent de déterminer la dose minima de suprarénidine qui provoque encore une augmentation manifeste de la pression sanguine; elle est de 0,0004 milligr. environ. (Voir tracé.)



Début et fin de l'injection intraveineuse de suprarénidine.

Le protocole suivant résume une de nos expériences.

TABLEAU **B**.

PRESSION SANGUINE		DOSE en milligr.
avant l'injection	immédiatement après l'injection	
88 mm. Hg.	96 mm. Hg.	0,002
88 » »	100 » »	0,001
88 » »	100 » »	0,0008
90 » »	102 » »	0,0004
88 » »	90 » »	0,0002

Ayant déterminé ainsi d'une part la dose minimale mortelle et d'autre part la dose minimale active sur la pression sanguine, nous avons abordé le point le plus intéressant que nous nous étions fixé de résoudre à savoir : au bout de combien de temps la suprarénidine injectée par voie intraveineuse disparaît-elle du sang, qu'elle soit fixée par les tissus ou éventuellement détruite par le sang même.

Voici le procédé opératoire auquel nous nous sommes arrêtés et la technique suivie au cours de toutes les expériences que nous allons relater.

A un lapin du poids de 1600 à 1900 gr. nous injectons dans la veine marginale de l'oreille tout ou partie de la dose minimale mortelle, après avoir au préalable introduit dans une carotide de cet animal une canule munie d'un tube en caoutchouc.

Après un laps de temps variant de 1 1/2 minute à 10 minutes, nous faisons à l'animal par la canule carotidienne une saignée de quelques centimètres cubes de sang, en ne recueillant pas les premières gouttes qui avaient stagné dans le tube et le bout carotidien. Nous injections ensuite 0,1 à 2,0 c.c. de ce sang dans la veine jugulaire d'un second lapin de même poids approximativement. Ce dernier lapin avait une de ses carotides reliée à un manomètre à Hg, qui enregistrait la pression sur le tambour d'un kymographion. Du poids du premier lapin nous pouvions calculer la masse totale du sang et la quantité de suprarénidine que renfermerait chaque centimètre cube de son sang, en supposant que rien de la dose initiale injectée n'eut disparu.

Les causes d'erreur que l'on pourrait relever dans ces calculs sont infimes, d'autant plus qu'il s'agit ici de quantités très petites. Un exemple permettra de s'en faire une idée.

Un lapin du poids de 1800 gr. par exemple possède 100 c.c. de sang (1/18 de son poids). En supposant une réplétion de la vessie et du gros intestin, admettons que l'animal pèse 1850 gr. au lieu de 1800 gr. au lieu de 100 c.c. de sang nous aurions 103 c.c., soit 3 c.c. en plus que pour le poids initial de 1800 gr. Injectons à présent 0,7 milligr. de suprarénidine par kilogramme d'animal; pour un poids de 1800 gr., cela fera 1,26 mgr. et pour un poids de 1850 gr. 1,295 milligr. de principe actif. Dans les deux cas ces quantités de suprarénidine se trouvent réparties dans une masse de 100 c.c. de sang. Ce qui fait par centimètre cube de sang respectivement 0,0126 mgr. et 0,0125 mgr. de suprarénidine.

En admettant que la quantité du sang total soit de 1/15 au lieu de 1/18 du poids de l'animal, les différences de teneur du c.c. de sang en suprarénidine deviennent un peu plus sensible, mais elles restent encore inférieures aux limites de variabilité individuelle des animaux sur lesquels on expérimente.

Nous avons institué trois séries d'expériences : dans la première série nous injectons au lapin qu'on saigne la dose minimale mortelle soit 0,7 milligr. de suprarénidine par kilogr. d'animal; dans la deuxième série les 2/3 de la dose minimale mortelle soit 0,45 milligr. de suprarénidine; enfin dans la troisième série le 1/3 de la dose minimale mortelle soit 0,23 milligr. de suprarénidine. Quelques protocoles suffiront pour résumer les résultats obtenus au cours de chaque série de recherches.

Première série d'expériences

avec la **dose minimale mortelle,** *soit* **0,7 milligr.** *par kilogramme d'animal.*

I. — Un lapin de 1825 gr. reçoit en injection dans la veine marginale de l'oreille 0,7 milligr. de suprarénidine par kilogramme, soit 1,3 milligr. Après 5 minutes, saignée par la canule carotidienne et injection immédiate de 1/2 c.c. de sang dans la veine jugulaire d'un second lapin de 1915 gr.

La quantité de suprarénidine contenue dans la totalité de la masse sanguine du lapin de 1825 gr. correspond à 1,3 milligr.

Le second lapin relié au kymographe avait avant l'injection une pression sanguine de 102 mm. de Hg. qui monte après injection à 114 mm. Hg.

2 minutes après la première, seconde injection de 1 c.c. du même sang, augmentation de la pression sanguine de 104 à 114 mm. de Hg. La quantité de suprarénidine contenue au maximum dans 1/2 c.c. correspond à 0,006 milligr. Donc après 5 minutes la dose efficace, se retrouvant encore dans un demi c.c. de sang, n'est pas inférieure à 0,0004 milligr.

II. — Un lapin de 1690 gr. reçoit 0,7 milligr. de suprarénidine par kilogr., soit 1,18 milligr. Après 5 minutes saignée et injection immédiate dans la veine jugulaire d'un second lapin de 1800 gr. de 1 c.c. de sang, renfermant au maximum d'après calcul 0,012 milligr. de suprarénidine.

La pression sanguine s'élève de 122 à 138 mm. de Hg.

4 minutes plus tard injection de 1/2 c.c. du même sang avec une teneur calculée de suprarénidine de 0,006 milligr. La pression sanguine qui était tombée à 122 mm. de Hg. remonte à 138 mm.

L'injection de 1/2 c.c. de solution physiologique reste sans effet sur la pression du sang.

Le lapin transfusé présente dans la suite du sucre dans les urines, due à l'action de la suprarénidine. Le premier animal, ou lapin transfuseur, mourut après 24 heures. La dose minimale active se retrouve donc encore après 5 minutes dans 1 et 1/2 c.c. de sang.

III. — Un lapin de 1600 gr. reçoit 0,7 milligr. de suprarénidine par kilogramme, soit 1,12 milligr. dans la veine marginale de l'oreille. Après 5 minutes, saignée et injection de 0,2 c.c. de sang avec une teneur maximum en suprarénidine de 0,0025 milligr. dans la veine jugulaire d'un deuxième lapin du poids de 1720 gr. Élévation de la pression sanguine de 100 à 120 mm. de Hg. 4 minutes plus tard injection de 1 c.c. de sang provenant de la même saignée, avec une teneur de 0,0125 milligr. de suprarénidine. La pression sanguine tombée à 98 mm. de Hg. remonte à 110 mm. L'injection de quantités analogues de solution physiologique ne provoque aucune variation de la pression du sang. 5 minutes après la première saignée, soit 10 minutes après l'injection, nous procédons à une deuxième soustraction de sang dont nous injectons directement 0,2 c.c. dans la veine jugulaire du second lapin : Effet négatif sur la pression sanguine.

Le lapin transfuseur présente du sucre dans les urines. Il résulte de cette expérience qu'après 5 minutes la dose minimale active se retrouve dans 0,2 c.c. de sang, tandis qu'après 10 minutes elle est descendue au dessous de ce taux, c'est-à-dire : dans les

0,2 c.c. de sang injectés, la teneur maximum de début de 0,0025 milligr. de supraréni.idine, après 10 minutes est en réalité devenue inférieure à 0,0004 milligr. représentant la dose active minimale.

Ce qui fait qu'au moins 4/5 soit 80 % de la quantité de suprarénidine, initialement injectée dans le sang, ont disparu de celui-ci.

IV. — Un lapin de 1750 gr. reçoit dans la veine marginale de l'oreille 0,7 milligr. de suprarénidine par kilogramme, soit 1,12 milligr. Après 10 minutes saignée, puis injections successives, mais espacées de 5 en 5 minutes, dans la veine jugulaire d'un second lapin de 1820 gr. de 0,2, 0,4 et 1 c.c. de sang avec une teneur maximum en suprarénidine, respectivement de 0,0025, 0,0048 et 0,012 milligr.

On n'observe aucune action sur la pression sanguine. Comme d'une part 0,0004 mgr. de suprarénidine provoque encore une augmentation de la pression sanguine, que d'autre part même 1 c.c. de sang avec une teneur calculée en principe actif de 0,012 mgr. reste inactif, il en résulte que plus de 98 % de la dose de suprarénidine injectée ont disparu du sang.

Deuxième série d'expériences

avec les **2/3** *de la* **dose minimale mortelle,** *soit* **0,45 milligr.** *par kilogramme d'animal.*

V. — Un lapin de 1730 gr. reçoit 0,45 milligr. de suprarénidine par kilogramme, soit 0,78 milligr. dans la veine marginale de l'oreille. Après 5 minutes saignée et injection dans la veine jugulaire d'un second lapin du poids de 1890 gr. de 0,2, 1 et 2 c.c. de sang. La teneur en suprarénidine est au début respectivement de 0,0016, 0,0081 et 0,0162 milligr. Ces injections sont faites à intervalles réguliers de 5 en 5 minutes, et n'influencent en aucune façon la pression sanguine.

Les 2 lapins restent en vie, sans rien présenter d'anormal. Comme nous savons que 0,0004 milligr. de suprarénidine provoquent une augmentation manifeste de la pression sanguine, que d'autre part 2 c.c. de sang avec une teneur calculée en principe actif de 0,0162 milligr. restent inactifs, il en résulte que plus de 98,5 % de la quantité de suprarénidine initialement injectée ont disparu du sang après 5 minutes.

VI. — Un lapin de 1660 gr. reçoit dans la veine marginale de l'oreille 0,45 milligr. de suprarénidine par kilogramme, soit 0,75 milligr., 3 minutes plus tard saignée et injection dans la veine jugulaire d'un second lapin du poids de 1940 gr. de 1 c.c. de sang avec une teneur en principe actif de 0,0081 milligr. On observe une légère augmentation de la pression sanguine qui passe de 88 à 96 mm. de Hg. Une injection de 1 c.c. de solution physiologique, faite quelques minutes après et dans les mêmes conditions, reste sans effet sur la pression sanguine.

VII. — Un lapin de 1540 gr. reçoit 0,45 milligr. par kilogramme d'animal, soit 0,7 milligr. de suprarénidine dans la veine marginale de l'oreille. Après 1 1/2 min. saignée et injection de 1, 0,5 et 0,1 c.c. de sang dans la veine jugulaire d'un second lapin du poids de 1890 gr. La teneur en suprarénidine est respectivement de 0,0081, 0,004 et 0,0008 milligr. Ces injections furent faites en les espaçant de 5 minutes. Même les plus petites doses injectées provoquèrent une élévation de la pression sanguine qui de 92 mm. de Hg. s'éleva à 104 mm. de Hg.



Troisième série d'expériences

avec le **1/3** *de la* **dose minimale mortelle,** *soit* **0,23 milligr.** *par kilogramme d'animal.*

VIII. — Un lapin de 1800 gr. reçoit 0,23 milligr. de suprarénidine par kilogramme, soit 0,41 milligr. dans la veine marginale de l'oreille.

Après 3 minutes, saignée et injection de 1 c.c. de sang, dans la veine jugulaire d'un second lapin du poids de 1880 gr.

Pas d'élévation constatable de la pression sanguine.

La quantité de suprarénidine contenue dans un c.c. du sang injecté s'élève à 0,0041 milligr.

Vue que 0,0004 milligr. constitue la dose minimale active, que d'autre part 0,0041 milligr. restent inactifs, nous sommes en droit de conclure que plus de 90 °/o du principe actif surrénal ont disparu du sang après 3 minutes.

IX. — Lapin de 1780 gr. reçoit dans la veine marginale de l'oreille 0,23 milligr. de suprarénidine par kilogramme d'animal, soit 0,41 milligr.

1 1/2 minute plus tard saignée et injection dans la veine jugulaire d'un second lapin du poids de 1930 gr. de 1, 0,5 et 0,2 c.c. de sang.

Même avec la plus petite dose, élévation manifeste de la pression sanguine de 108 à 116 mm. de Hg.

La teneur du sang en suprarénidine est respectivement de 0,0041, 0,0020 et 0,0008 milligr.

Comme contrôle nous avons institué une dernière série d'expériences ayant recours cette fois à la méthode conseillée par HEYMANS(1). Elle a pour principe soit de remplacer le sang de l'animal intoxiqué par celui d'un animal normal ; soit de donner à un animal saigné le sang d'un animal intoxiqué.

Nous renvoyons pour la technique de l'expérimentation au mémoire déjà signalé de DECROLY et RONSSE(2) et nous nous contenterons de résumer quelques uns de nos protocoles.

X. — Le grand lapin (transfuseur) du poids de 2700 gr., le petit lapin 1900 gr.

4 h. 46'. Le petit lapin reçoit 0,7 milligr. par kilogramme = 1,3 milligr. suprarénidine dans la veine auriculaire.

4 h. 49'. Saignée et infusion simultanées de 74 c.c. de solution physiologique. La quantité de liquide soustraite par cette saignée représente 100 c.c.

4 h. 51'. Nouvelle saignée et infusion de 105 c.c. de solution physiologique. La quantité totale de liquide recueillie par la deuxième saignée correspond à 114 c.c.

4 h. 55'. Commencement de la transfusion sanguine du grand lapin au petit.

(1) HEYMANS et MASOIN : *Sur la rapidité de l'absorption intracellulaire des nitriles malonique et pyrotartrique après injection intraveineuse.* Arch. internat. de Pharmac. et de Thérapie. Volume VIII, 1901, p. 1—17.

(2) DECROLY et RONSSE : l. c., p. 216 et 243.



4 h. 59'. Fin de la transfusion.

Le poids du grand lapin après la transfusion est de 2575 gr.; celui du petit 1957 gr.

Le petit lapin a reçu 179 c.c. de solution physiologique.

La quantité de sang et solution physiologique soustraite correspond à 214 c.c. de liquide.

Le grand lapin a perdu 125 c.c. de sang.

Le petit lapin pèse après la transfusion 57 gr. en plus de son poids initial.

L'animal transfusé survit et garde son poids.

XI. — Le grand lapin (transfuseur) du poids de 2070 gr.; le petit lapin, 1622 gr., reçoit

10 h 40', dans la veine marginale de l'oreille une injection de 0,7 milligr. par kilogr. soit 1,1 milligr. de suprarénidine.

10 h. 43'. Saignée.

10 h. 43' 30''. Infusion de 100 c.c. de solution physiologique.

10 h. 45' 30''. Fin de la saignée et de l'infusion de solution physiologique; la quantité totale de liquide recueillie par la saignée représente 120 c.c.

10 h. 46'. Début de la transfusion sanguine du grand lapin au petit.

10 h. 48'. Mort du lapin transfuseur.

Le poids du grand lapin après la transfusion est de 1972 gr.; celui du petit 1668 gr.

Le petit lapin a reçu 100 c.c. de solution physiologique.

La quantité de sang et de solution physiologique soustraite par saignée correspond à 120 c.c. de liquide.

Le petit lapin survit.

Les résultats de ces expériences de transfusion confirment donc ceux obtenus dans nos recherches précédentes. D'après les expériences X et XI un animal ayant reçu en injection intraveineuse la dose simplement mortelle de 0,7 milligr. par kilogramme peut être sauvé en lui soustrayant après 3 minutes une certaine quantité de sang et par conséquent aussi de suprarénidine; celle-ci n'avait donc pas encore disparu entièrement du liquide sanguin.

Conclusions générales.

De ces recherches se dégage une série de conclusions qui présentent un certain intérêt et méritent d'attirer notre attention : c'est d'abord la remarquable activité de la suprarénidine qui, même à la dose de 0,0004 mgr. administrée par voie intraveineuse à un lapin de 1600—1800 gr., provoque encore une élévation manifeste de la pression sanguine.

Que la dose minimale mortelle, 0,7 milligr. par kilogramme, est au moins 1800 fois plus grande que la dose minimale active, c'est-à-dire celle qui élève encore sensiblement la pression du sang, c'est là encore une propriété qui constitue l'apanage du principe actif des capsules surrénales,



et n'est, croyons-nous, partagée au même degré par aucune autre substance de quelque nature qu'elle soit.

Enfin la différence observée entre le moment de la disparition du sang de la supraréniddine injectée à dose mortelle n'est pas moins intéressante. En effet, tandis qu'après injection intraveineuse de la dose minimale mortelle, soit 0,7 milligr. par kilogramme d'animal, la supraréniddine n'est plus décélable dans le sang après 10 minutes, nous voyons qu'après injection des 2/3 et 1/3 de la dose minimale mortelle, la supraréniddine a disparu du sang respectivement après 5 et 3 minutes. Le fait est que le sang de l'animal injecté et qui renferme par 1 c.c. respectivement 18, 10, ou 5 fois la dose minimale active, après 10, 5 ou 3 minutes de circulation dans l'organisme en contient moins de 0,0004 milligr.

De ces expériences il résulte que la teneur du sang en supraréniddine diminue considérablement après un temps donné. Est-elle détruite dans le sang même? Nous croyons pouvoir affirmer d'une façon certaine que la supraréniddine n'est pas consommée par le sang même, au moins pas endéans les dix minutes; car un mélange in vitro de sang et de la dose minimale active injectée après 10 minutes de contact provoque encore la même élévation de la pression sanguine que la même dose après dilution correspondante par la solution physiologique. En d'autres mots cette substance abandonne le liquide sanguin pour passer dans les éléments fixes des tissus où elle développe son action propre. Toutefois nous ne pouvons pas admettre que la supraréniddine se fixe sur les fibres lisses des vaisseaux seuls, d'autres organes présentent aussi une certaine affinité pour le principe actif des capsules surrénales. Les symptômes observés au cours de l'intoxication aiguë laissent supposer que la supraréniddine est également fixée, entre autres, par le muscle du cœur et par le système nerveux; LESAGE (1), par exemple, admet que la mort peut survenir par paralysie nerveuse.

Si nous comparons à présent les résultats que nous a donné le principe actif des capsules surrénales avec ceux publiés antérieurement, nous voyons que la supraréniddine pour ce qui regarde la dose mortelle et la fixation dans les tissus, tient un rang intermédiaire entre les substances comme l'arsenic, le tartre stibié et les toxines d'une part et le venin de serpents et les antitoxines d'autre part.

Tandis que les substances de la première catégorie injectées à doses

---

(1) J. LESAGE : *Recherches expérimentales sur l'adrénaline*. Arch. intern. de Pharmac. et de Thérapie. Volume XIII, 1904, p. 245.



mortelles disparaissent presque instantanément du sang et sont reprises par les tissus, les secondes au contraire se laissent déceler encore dans le sang après quelque temps.

Nous voyons par contre que la suprarénidine injectée à petites doses, c'est-à-dire 2/3 et 1/3 de la dose minimale mortelle, disparaît du sang presque aussitôt après son injection.

On pourrait admettre que les substances, comme les antitoxines, le venin de serpent et également le principe actif des capsules surrénales, qui constituent plus ou moins des produits physiologiques de l'activité animale, sont moins vite fixés par les tissus de l'organisme ou subissent de leur part une destruction.

Nous croyons toutefois qu'il ne faille pas aller si loin dans l'interprétation des résultats obtenus, vu que l'alcool qui constitue sûrement une substance étrangère pour notre organisme, se retrouve encore dans le sang assez longtemps après son absorption par les muqueuses.

Gand, mars 1905.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS (DIRECTEUR : PROF. GILBERT).

Rapports entre la constitution chimiques des corps et leur toxicité dans la série aromatique (benzène et ses dérivés)

PAR

ALLYRE CHASSEVANT & MARCEL GARNIER
professeur agrégé préparateur
à la Faculté de Médecine de Paris.

Les relations qui existent entre la constitution chimique des corps et leurs propriétés physiologiques ont déjà été étudiées par de nombreux auteurs Déjà en 1839 BLAKE(1) reconnaissait que l'action des métaux d'un groupe isomorphe dépend du poids atomique de chacun d'eux. BOUCHARDAT, et surtout RABUTEAU, et plus récemment RICHET reprirent cette question; la loi de RABUTEAU modifiée par RICHET établit qu'à molécule égale les métaux sont d'autant plus toxiques que leur poids atomique est plus élevé.

Pour les corps de la chimie organique les recherches de DUJARDIN-BAUMETZ et BARDET, ROTTENSTEIN et BOURCART, BAUMANN, etc.(2) ont montré l'influence de certains groupements atomiques qui introduits dans un composé en modifient l'action physiologique dans un sens déterminé, toujours le même.

Ces auteurs s'étaient adressés à des animaux assez élevés dans la série animale; d'autres recherchèrent les variations de toxicité non plus sur des vertébrés, mais sur des êtres inférieurs, levures, bactéries. Ainsi firent

(1) FRÄNKEL : *Die Arzneimittel-Synthese auf Grundlage der Beziehungen zwischen chemischen Aufbau und Wirkung.* Berlin, 1901.

(2) Pour cet historique, voir : ROGER, *Les intoxications.* Traité de pathologie générale, tome I, p. 870, Paris, 1895.

DUCLAUX (1), qui étudia l'influence des groupements carbonyle et hydroxyle, CARNELLEY et FREW qui recherchèrent les modifications dues à l'isomérie.

Mais ces recherches pour nombreuses qu'elles aient été, n'ont pas abouti à des résultats certains. En ce qui concerne en particulier les corps de la chimie organique, dont nous nous occuperons seulement, les règles que l'on a établies ne s'appliquent qu'à des groupes de corps très limités, et aucune loi générale n'a pu être formulée.

Le problème est d'ailleurs excessivement complexe. Non seulement on ne peut comparer les résultats obtenus en expérimentant sur les microbes à ceux fournis par les recherches portant sur des êtres plus élevés en organisation, mais la toxicité varie aussi suivant chaque espèce animale, et pour un même animal suivant la voie d'introduction du poison. De plus, nous ne possédons la plupart du temps que des notions incomplètes sur la constitution intime des substances toxiques que nous employons : tel est le cas pour les poisons minéraux, et la plupart des poisons organiques, comme les alcaloïdes, les toxines, etc. Seuls les produits préparés par synthèse peuvent nous fournir une base certaine, la forme de la molécule toxique nous étant alors bien connue. Or, cette forme de l'édifice moléculaire n'est peut-être pas sans influence sur la toxicité, surtout si l'on pense, comme EHRLICH l'admet pour les toxines, que la toxicité se réduit en dernière analyse à la combinaison de deux groupements moléculaires, appartenant l'un au corps toxique, l'autre à l'organisme.

C'est en nous basant sur ces considérations, que nous avons repris l'étude de cette question. Nous nous sommes servis de composés organiques de complication peu élevée et de constitution chimique bien connue. Nous avons été amené ainsi à choisir le benzène qui joint à l'avantage de posséder une formule simple celui d'avoir un édifice moléculaire bien défini. Après avoir déterminé la toxicité de ce corps, nous avons recherché comment variait son action, quand on remplace un ou plusieurs atomes d'hydrogène de sa molécule par différents radicaux.

Pour l'étude de ces différents corps, nous avons employé une méthode toujours identique; les résultats ne peuvent en effet être comparables qu'à condition de se servir toujours de la même espèce animale et de la même voie de pénétration. Nous avons fait choix du cobaye, et nous avons injecté nos solutions dans le péritoine.

Cette voie nous a paru préférable à la voie sous-cutanée par laquelle

(1) DUCLAUX : Traité de microbiologie, tome III, p. 513.



l'absorption est lente et variable, et à la voie veineuse où certaines substances provoquent des coagulations sanguines qui peuvent troubler les résultats. Aucun de ces inconvénients n'est à craindre quand on utilise la séreuse péritonéale; le liquide qu'on y a déposé est absorbé rapidement et sans danger. Parfois quand la quantité injectée est considérable et que le liquide est irritant, on constate dès le moment de l'injection quelques mouvements convulsifs qui cessent bientôt; quelquefois les muscles de l'abdomen présentent un véritable spasme. Mais il s'agit de phénomènes passagers, dus vraisemblablement à un réflexe parti du péritoine; ils sont toujours facilement rattachés à leur cause, en raison de leur soudaineté et de leur apparition au moment même de l'injection avant que l'absorption ait pu se produire.

Nous avons ainsi déterminé la toxicité de 30 corps; avec chacun d'eux nous avons fait un grand nombre d'expériences. Outre les tâtonnements inévitables dans la détermination d'une dose toxique, il est indispensable de répéter plusieurs fois la même dose afin de se mettre à l'abri de certaines erreurs dues à des variations de résistance individuelle.

Tous nos résultats ont été rapportés au kilogramme d'animal, et exprimés en molécules-grammes; ainsi seulement on peut comparer entre eux les chiffres obtenus. Pourtant la résistance n'est pas nécessairement proportionnelle au poids. CLAUDE BERNARD (1) s'est déjà élevé contre cette méthode; comme il le fait remarquer, il faudrait pour être exact rapporter la toxicité non au kilo du corps de l'animal pris en masse, mais au kilo de l'élément sur lequel agit le poison; et il resterait encore d'autres conditions dont il faudrait tenir compte et qui varient suivant l'âge, la taille, l'état de digestion, etc. Pour éviter ces causes d'erreur, nous nous sommes servis autant que possible d'animaux de poids moyen; nous les utilisions quand ils avaient déjà séjourné au laboratoire depuis vingt-quatre heures au moins, afin qu'ils aient eu le temps de se nourrir suffisamment. Enfin nous avons écarté soigneusement les femelles pleines; quand par hasard à l'autopsie nous avons trouvé des fœtus dont l'existence nous avait échappé pendant la vie, nous avons retranché le poids des fœtus de celui de l'animal.

Parmi les trente substances que nous avons injectées, dix l'ont éte en nature, à l'état liquide; dix huit autres en solution aqueuse à 10 °/o, deux enfin en solution à 5 °/o. Toutes nos solutions ont été faites dans la soude;

(1) CL. BERNARD : *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, édition Delagrave, p. 215.



beaucoup de ces corps ne sont en effet solubles qu'à la faveur de cet alcali. Nous avions soin d'employer toujours la même quantité de soude, afin qu'un excès d'alcali ne vienne pas changer nos résultats. Enfin, nous nous sommes toujours servis de solutions préparées au moment même de l'usage; beaucoup de ces solutions s'altèrent en effet dès les premières heures qui suivent le moment où elles ont été préparées.

Tels sont les principes généraux qui nous ont conduit dans la détermination de la toxicité de ces substances. Il était important d'y insister, car l'inobservance de ces règles peut mener à des résultats différents.

Nous étudierons successivement la toxicité du benzène, puis celle des dérivés monosubstitués, disubstitués tri- et tétrasubstitués.

I. Toxicité du benzène.

L'un de nous(1), dans un travail antérieur, a déterminé la toxicité du benzène en injections sous-cutanées; par cette voie, la mort arrive à la suite de l'injection de 3 cc. soit 2,697 gr. du produit; les premiers accidents n'apparaissent que quand on a introduit 2,3 c.c. soit 2,06 gr. Ayant adopté pour notre série actuelle de recherches la voie péritonéale, il était nécessaire de fixer la toxicité du benzène dans ces nouvelles conditions. Les chiffres que nous avons trouvé, sont notablement différents de ceux qu'avaient fourni les expériences antérieures. Quand on injecte le benzène dans le péritoine, il suffit en effet de 0,73 c.c., soit 0,656 gr., soit 0,0084 mol.-gr. par kilogramme d'animal pour amener la mort. Il faut donc une quantité de benzène 4 fois plus forte pour tuer un cobaye quand on fait l'injection sous la peau, au lieu de la faire dans le péritoine. Ce fait montre bien toute l'importance de la voie de pénétration.

Les symptômes observés à la suite de l'injection sont les suivants: après un intervalle de temps variant de trois à cinq minutes, un tremblement généralisé apparaît. C'est d'abord seulement quelques trémulations musculaires survenant à intervalles plus ou moins espacés; puis les secousses se rapprochent, tous les muscles sont en mouvement, et l'animal, incapable de se tenir debout, s'affaisse sur la table ou tombe sur le côté. Alors les membres sont agités de mouvements très rapides et d'une amplitude assez grande; les muscles du tronc, de la face sont soulevés par des contractions incessantes. Le larynx lui-même peut être intéressé et l'animal laisse entendre de temps à autre des cris rauques.

(1) Chassevant : *Action antiseptique et physiologique du benzène*. Archives de pharmacodynamie, tome II, p. 235.



Bientôt et malgré que les convulsions continuent avec la même intensité, un nouveau symptôme apparaît; les muscles perdent en effet leur tonicité habituelle; si on saisit l'animal dans les deux mains, on peut ployer son corps dans divers sens beaucoup plus facilement qu'on ne le fait avec un cobaye normal; on peut mettre la tête en contact avec le train postérieur; des rapprochements qu'on n'aurait pu réaliser à l'état normal sont devenus possibles. Or c'est le tonus musculaire qui, dans les conditions ordinaires, est une des causes principales de la limitation des mouvements. Il faut donc admettre qu'il y a ici une diminution considérable, on peut même dire une suppresion de ce tonus, malgré les contractions musculaires que déterminent les convulsions. Ces contractions sont uniquement cloniques, il n'y a pas comme avec d'autres poisons convulsivants des phases de tonisme; et non seulement le tonisme n'est pas exagéré par l'intoxication, mais le tonus normal est aboli. Cette hypotonie ne débute pas en même temps que les convulsions; elle apparaît seulement quand celles-ci existent depuis déjà longtemps, quarante minutes après l'injection dans un cas. En tout cas, il ne s'agit pas là d'un phénomène agonique, terminal; dans le cas que nous venons de citer, il existait déjà deux heures et demie avant la mort; il peut se montrer aussi dans les cas qui guérissent, il disparaît alors avant la fin des secousses musculaires.

Contrastant aussi avec les convulsions, il est un autre symptôme déterminé par l'intoxication benzénique, nous voulons parler de l'hypothermie. Celle-ci apparait en effet quand les convulsions sont intenses et généralisées; dans un cas 76 minutes après l'injection, au moment où la crise convulsive était à son apogée, la température était descendue à 33°5; dans un autre, 52 minutes après l'injection, elle était de 35°2. Elle existe aussi dans le cas où les mouvements sont peu marqués; le thermomètre descend à 35°8 et même à 30°2 6 heures après l'injection. La température peut descendre très bas, même dans les cas qui guérissent : ainsi chez un cobaye (cobaye XV) qui avait reçu du benzène dissout dans l'huile, la température était encore de 38°1, 18 minutes après l'injection, 47 minutes après elle était de 35°4, et le tremblement était encore intense; enfin 72 minutes après elle était à 33°5; à ce moment l'animal tremblait moins et cherchait à se relever; enfin, 6 heures après l'injection, l'animal paraissait tout à fait remis et bien portant, et pourtant le thermomètre ne marquait encore que 37°4.

L'abaissement de la température n'est pas le seul phénomène qui permet de reconnaitre la thermométrie; on observe en effet qu'il faut laisser l'instrument en place pendant très longtemps pour que le maximum soit

atteint; en général le mercure franchit rapidement une grande étendue de la tige, mais les derniers degrés ne sont parcourus que très lentement; pendant cinq minutes au moins, une ascension légère a lieu, et si on retire le thermomètre trop tôt, au bout d'une à deux minutes comme on a coutume de le faire chez les animaux fébricitants, on risque de noter une température inférieure à la température véritable. Ainsi il y a diminution de la quantité de chaleur émise dans l'unité de temps, c'est-à-dire diminution du pouvoir calorimétrique de l'animal.

Avec la dose toxique ces phénomènes se continuent jusqu'à la mort de l'animal. La température baisse de plus en plus; l'hypotonie musculaire est complète. Par contre le tremblement diminue dans les derniers moments; mais, s'il devient moins accentué, il persiste pourtant jusqu'à la fin, c'est-à-dire pendant 5 à 6 heures.

Quand la dose injectée est inférieure à la dose mortelle, les accidents sont moins marqués. Déjà avec la dose limite que nous indiquons, la crise convulsive n'est en général qu'ébauchée; il y a un peu de tremblement, quelques secousses musculaires qui cessent bientôt.

L'hypothermie ne fait jamais défaut. Elle peut être marquée même avec des doses faibles, mais il est surtout intéressant de signaler son existence dans le cas où la crise convulsive est intense; au lieu de l'hyperthermie que l'on observe avec d'autres poisons convulsivants comme la strychnine, ici toujours, même au plus fort de la crise, c'est l'abaissement de la température et un abaissement marqué que l'on constate Cette absence d'hyperthermie est à rapprocher de l'absence de tonisme; il semble que les convulsions cloniques n'aient pas de tendance à élever la température.

Les convulsions et l'hypotonie peuvent aussi se rencontrer avec de faibles doses. Souvent on note seulement du tremblement, quelques secousses musculaires, quelques trémulations plus ou moins passagères; ou bien la crise convulsive se produit mais plus tardivement, une demie heure après l'injection. L'action sur le système musculaire n'est donc jamais complètement abolie; si dans un cas nous n'avons observé ni convulsions ni tremblement, l'autopsie nous a révélé une hémorragie péritonéale abondante qui a pu influer sur l'évolution des phénoménes.

En général, avec la dose toxique que nous indiquons, la mort arrive en 8 à 9 heures de temps. Des doses plus fortes, 1 à 2 c.c. par kilogramme, déterminent la mort en moins de 3 heures, après une forte crise convulsive et une hypotonie complète.

Si au lieu de l'injecter pure, on dilue le benzène dans l'huile, on

obtient des résultats un peu différents ; avec une dilution au tiers, il faut une quantité correspondant à 1 c.c. de benzène par kilogramme pour tuer le cobaye. Des doses plus faibles, 0,75 c.c. ou même 0,90 c.c., ne déterminent que des phénomènes passagers ; même un gros cobaye de 720 gr. n'eut pas de tremblement avec cette dose de 0,75 c.c. par kilogr. ; mais un petit cobaye de 390 gr. eut une crise convulsive intense. Même avec les doses mortelles, le tremblement apparait plus tard que quand on injecte le benzène pur ; il ne se montre que 5 à 6 minutes après l'injection, quelquefois plus tard. Ainsi il semble que l'huile entrave l'absorption du benzène et retarde l'apparition des symptômes. C'est probablement à cette même cause qu'est due la diminution de la toxicité ; le poison arrivant plus lentement dans l'organisme a le temps de s'éliminer ; à doses égales, il ne se trouve à aucun moment dans l'économie en même quantité, si bien que la dose toxique limite est reportée plus haut.

L'*autopsie* des animaux révèle des lésions multiples. A l'ouverture de l'abdomen se dégage une forte odeur de benzène ; le péritoine apparaît lisse, brillant ; parfois il contient un peu de liquide rougeâtre ; la séreuse pariétale est congestionnée et présente même parfois de petites ecchymoses. Les différents organes abdominaux sont congestionnés, le foie présente parfois des taches blanchâtres, opalines ; les reins, le pancréas, les surrénales sont d'un rouge plus ou moins foncé. Si on ouvre l'estomac et l'intestin, on trouve sur la face interne de ces organes des lésions beaucoup plus importantes. La muqueuse de l'estomac présente au niveau de la grande courbure des taches brunâtres, parfois des ecchymoses, ou même de véritables ulcérations disposées le long de l'artère qui suit cette courbure ; ces ulcérations sont allongées dans le sens de l'artère, et situées de chaque côté de son parcours. Ces lésions existent aussi bien dans le cas où la dose a été élevée (2 c.c. par kilogr.), que dans ceux où la dose était voisine de la quantité minima capable de donner la mort. Elles se rencontrent aussi bien dans les cas où le benzène a été injecté pur que quand on l'a dilué dans l'huile. Elles sont toujours localisées à la face muqueuse de l'organe ; du côté de la séreuse il y a seulement de la congestion, parfois des taches ecchymotiques. Elles ne sont donc pas en rapport avec une action directe du benzène sur le tube digestif ; elles sont au maximum au niveau de l'estomac, tandis que l'intestin en rapport immédiat avec la piqûre ne présente que de la congestion. Leur localisation si particulière par rapport aux artères de l'estomac indique bien qu'elles sont dues à l'élimination du poison par la muqueuse gastrique.

Ainsi l'intoxication aiguë par le benzène se traduit par des symptômes



révélant l'atteinte du système nerveux, *convulsions, hypotonie, hypothermie,* symptômes qui entraînent la mort quand la dose est suffisante. Mais le système nerveux n'est pas le seul appareil qui soit touché; le tube digestif est toujours intéressé, et les lésions qu'on y rencontre à l'autopsie paraissent dues à un effort de l'organisme pour éliminer le poison.

Nous pouvons maintenant étudier les modifications qu'apporte à la toxicité du noyau benzène la substitution à un atome d'hydrogène de différents radicaux.

Protocoles des expériences faites avec le benzène.

a) BENZÈNE PUR.

Cobaye I, 390 gr.

10 h. 15'. Injection de 0,8 c.c., soit 2 c.c. par kilogr.

10 h. 18'. Quelques légères trémulations qui vont en augmentant.

10 h. 30'. L'animal est affaissé sur la table; les mouvements sont très rapides mais peu amples.

10 h. 45'. L'animal est couché sur le côté, les mouvements continuent.

12 h. Même état.

1 h. L'animal est mort (survie 2 h. 45').

Autopsie : péritoine dépoli ne contenant pas de sang épanché; congestion des anses intestinales et des reins. L'estomac présente au niveau de sa face muqueuse le long de la grande courbure des taches brunâtres et une surface déprimée, blanchâtre.

Cobaye II, 405 gr.

10 h. 10'. Injection de 0,4 c.c., soit 1 c.c. par kilogr.

10 h. 15'. Quelques mouvements dans les membres.

10 h. 30'. L'animal est affaissé sur la table et présente des mouvements convulsifs.

10 h. 38'. L'animal tombe sur le côté, mais arrive encore à se relever.

10 h. 42'. L'animal tombe de nouveau sur le côté, et ne peut plus se relever; les mouvements continuent très rapides.

11 h. 45'. Même état; hypotonie musculaire.

1 h. 05'. Mort (survie 2 h. 55').

Autopsie : péritoine viscéral un peu congestionné. L'estomac présente le long de la grande courbure une série de taches brunâtres allongées dans le sens de l'artère et disposées de chaque côté; au niveau de ces taches, la muqueuse est déprimée. Le foie présente quelques taches blanchatres, opalines, à sa surface. Les reins, le pancréas sont un peu congestionnés.

Cobaye III, 665 gr.

10 h. 29'. Injection de 0,5 c.c., soit 0,75 c.c. par kilogr.

10 h. 40'. Trémulation musculaire.

10 h. 45'. Le tremblement n'est pas très intense; de temps en temps une secousse plus forte.

11 h. Le tremblement est beaucoup plus accentué; l'animal est affaissé sur la table.

11 h. 45′. Toujours même état. Temp. 33°5.
2 h. L'animal est toujours affaissé; les mouvements sont moins intenses.
3 h 42′. Mort (survie 5 h. 15′).

Autopsie : Liquide hémorragique dans le péritoine; odeur de benzène; taches ecchymotiques sur le péritoine pariétal. L'estomac ne présente pas d'ulcération; dilatation des veines de l'estomac et de l'intestin. Foie pâle. Rein paraît normal.

Cobaye IV, 610 gr.

10 h. Injection de 0,45 c.c., soit 0,73 c.c. par kilogr.
Pas de convulsions; à 11 h., l'animal est affaissé sur la table. C'est le seul de nos animaux injectés avec le benzène qui n'ait pas présenté de convulsions.
2 h. Mort (survie 4 heures).

Autopsie : hémorragie dans le péritoine, sang noir liquide et caillots sur le foie; poumons exsangues. Muqueuse d'estomac congestionnée.

Cobaye V, 685 gr.

10 h. 23′. Injection de 0,5 c.c., soit 0,73 c.c. par kilogr.
11 h. Quelques mouvements musculaires; pas de grande crise convulsive.
11 h. 15′. Même état; temp. 35°8.
4 h. 20′. Temp. 30°2.
Mort après 6 1/2 h du soir, en plus de 8 heures.

Autopsie : péritoine congestionné avec ecchymoses sur la paroi; muqueuse de l'estomac congestionné avec de nombreuses ulcérations dans la portion pylorique. Reins congestionnés. Foie et poumons : normaux.

Cobaye VI, 570 gr.

3 h. 39′. Injection de 0,4 c.c., de benzène pur, soit 0,72 c.c. par kilogr.
3 h. 58′. Temp. 38°3.
4 h. 02′. Quelques légères trémulations musculaires qui augmentent ensuite.
4 h. 10′. Tremblement généralisé mais peu intense; de temps en temps un mouvement plus violent secoue le corps entier. Temp. 38°25.
4 h. 30′. Tremblement toujours peu marqué; le train postérieur est affaissé, mais l'animal se tient sur ses pattes de devant.
4 h. 40′. Temp. 37°7. Tremblement diminue; à peine légères trémulations de la tête.
Survie. Mort 3 jours après : peritonite, perforations intestinales.

Cobaye VII, 565 gr.

10 h. 40′. Injection de 0,4 c.c. de benzène pur, soit 0,70 c.c. par kilogr.
11 h. 10′. Tremblement léger. Temp. 38°1.
4 h. 15′. Temp. 38°. Bon état.
Survie.

Cobaye VIII, 635 gr.

11 h. 17′. Injection de 0,35 c.c. de benzène pur, soit 0,55 c.c. par kilogr.
11 h. 40′. Légers frissonnements; temp. 38°5.
11 h. 55′. Tremblement un peu plus fort.
5 h. 35′. Bon état. Temp. 39°.
Survie.



Cobaye IX, 530 gr.

10 h. 40′. Injection de 0,25 c.c. de benzène pur, soit 0,5 c.c. par kilogr.

11 h. 15′. Temp. 36°8; légère trémulation de tout le corps.

5 h. 20′. Bon état. Temp. 38°.

Survie.

b) BENZÈNE EN SOLUTION DANS L'HUILE AU TIERS.

Cobaye X, 600 gr.

10 h. 07′. Injection de 5,4 c.c. de solution huileuse de benzène au tiers, soit 3 c.c. de benzine par kilogr.

10 h. 12′. Quelques mouvements musculaires.

10 h. 23′. Tremblement généralisé, mais les mouvements ne sont pas très étendus; animal complètement affaissé.

12 h. Même état.

Mort à 1 h.; survie moins de 3 heures.

Autopsie : épanchement sanguinolent dans le péritoine; traces d'huile. Large ecchymose sur la paroi antérieure de l'estomac, et une autre le long de la grande courbure.

Cobaye XI, 520 gr.

10 h. 02′. Injection de 1,5 c.c. de l'huile benzinée, soit 1 c.c. de benzène par kilogr.

10 h. 08′. Début des mouvements.

10 h. 15′. Tremblement intense; l'animal tombe sur le côté.

10 h. 25′. Animal complètement affaissé; tremblement généralisé, hypotonie musculaire complète.

11 h. 40′. Même état.

Mort à 1 h. 15′; survie 3 h. 13′.

Autopsie : péritoine congestionné contenant encore un peu d'huile et répandant l'odeur du benzène. Muqueuse de l'estomac congestionné sans ulcérations. Reins : pâles avec piqueté violet. Surrénales congestionnées.

Cobaye XII, 550 gr.

10 h. 38′. Injection de 1,5 c.c. d'huile au benzène, soit 0,9 c.c. par kilogr.

11 h. 10′. Tremblement généralisé, léger, existant depuis 20 minutes environ.

11 h. 25′. Temp. 36°7; le tremblement augmente.

11 h. 45′. Tremblement généralisé intense; hypotonie complète.

12 h. 40′. Les mouvements ont complètement cessé.

4 h. 45′. Temp. 38°7. Bon état.

Survie.

Cobaye XIII, 720 gr.

10 h. 8′. Injection de 1,6 c.c. d'huile benzinée, soit 0,75 c.c. par kilogr.

Pas de tremblement.

Survie; amaigrissement.

Cobaye XIV, 390 gr.
10 h. 10'. Injection de 0,87 c.c. d'huile benzinée, soit 0,75 c.c. par kilogr.
10 h. 18'. Trémulation musculaire légère, ayant débuté, il y a quelques minutes.
10 h. 45'. Tremblement généralisé intense.
11 h. 45'. Le tremblement continue toujours; pas d'hypotonie marquée. Temp. 38°4.
1 h. Bon état.
Survie.

Cobaye XV, 565 gr.
10 h. 28'. Injection de 0,8 c.c. d'huile benzinée, soit 0,5 c.c. par kilogr.
10 h. 33'. Début du tremblement musculaire.
10 h. 40'. Tremblement généralisé, intense.
10 h. 46'. Même état; mais le cobaye est affaissé sur la table; hypotonie marquée sans être complète. Temp. 38°1.
11 h. 20'. Temp. 35°2; les mouvements continuent.
11 h. 30'. Continuation du tremblement ; hypotonie complète.
11 h. 40'. Le tremblement continue, mais l'animal cherche à se relever sans y parvenir encore. Temp. 33°5.
1 h. Bon état. L'animal est debout et marche.
4 h. 25'. Bon état. Temp. 37°4.
Survie.

II. Toxicité des dérivés monosubstitués.

A) Dérivés hydrocarburés.

1° *Toluène* $C_6H_5CH_3$.

Le tableau de l'intoxication par le toluène ressemble en beaucoup de points à celui que détermine l'injection du benzène; il y a pourtant un certain nombre de différences.

La toxicité du toluène est plus élevée que celle du benzène. Le chiffre exact est assez difficile à donner en raison de la variabilité des résultats obtenus; pourtant nous n'avons jamais observé de mort immédiate avec des doses inférieures à 0,50 c.c. par kilogramme d'animal. Sur neuf cobayes ayant reçu des doses variant de 0,50 c.c. à 1 c.c., cinq sont morts en quelques heures. Quatre autres ont survécu : une série de trois cobayes injectés le même jour avec des doses de 0,56 c.c., 0,62 c.c. et 0,85 c.c. par kilogramme, et un quatrième qui reçut 0,75 c.c. par kilogramme d'un toluène purifié ; en même temps que ce dernier animal, deux autres avaient été injectés avec 0,61 c c. et 0,53 c.c. de ce même échantillon ; or ces deux derniers seuls moururent, le premier survécut après avoir présenté seulement de l'abaissement de la température. Des doses inférieures, 0,46 c.c., 0,30 c.c., ont encore tué des cobayes, non plus dans les premières heures qui

suivent l'injection, mais en deux jours. Il y a donc de notables différences dans l'action du toluène sur le cobaye; certains animaux résistent à des doses supérieures à celle qui tue habituellement. Cette variabilité se manifeste encore dans ce fait, que le temps de survie n'est pas toujours en rapport avec la quantité injectée; ainsi, un cobaye ayant reçu 2 c.c. par kilogramme, résista plus de 9 heures, tandis que d'autres qui n'en avaient eu que 0,5 c.c ou 0,6 c.c., succombaient en 5 à 8 heures. Nous avons pris comme dose toxique limite le chiffre de 0,50 c.c. par kilogramme, soit 0,441 gr. ou 0,0047 mol.-gr.

Si le produit est injecté en solution huileuse, la toxicité est notablement abaissée; la mort n'arrive alors que pour une quantité, égale à 1 c.c. par kilogramme, soit 0,882 gr., soit 0,0094 milligr.; les doses de 0,9 c.c., 0,75 c.c., 0,5 c.c. sont suivies de survie.

Les symptômes observés sont le tremblement, l'hypotonie et l'hypothermie. Mais le tremblement est ici beaucoup moins marqué qu'avec le benzène; c'est un symptôme qui devient tout à fait secondaire; il n'apparaît que tardivement; dans un cas, les secousses musculaires ne se montrèrent que quarante minutes après l'injection, et le tremblement ne devint intense que trente cinq minutes plus tard. Parfois tout se borne à quelques secousses dans le train postérieur. Enfin, même dans des cas mortels, le tremblement peut faire totalement défaut. Peu de temps après l'injection, l'animal se met en boule; il reste immobile, le poil hérissé, le train postérieur affaissé; mis sur le côté, il ne cherche pas à se relever; il y a comme une sorte de paresse musculaire sans pourtant paralysie véritable; puis, dans certains cas, apparaissent quelques secousses musculaires ou même du tremblement, ou bien le tableau reste le même jusqu'à la mort de l'animal.

L'hypotonie musculaire est aussi moins marquée; l'animal peut rester debout; il ne tombe pas toujours sur le côté. L'hypotonie paraît marcher de pair avec le tremblement, et existe surtout dans le cas où celui-ci est bien marqué.

Par contre, l'hypothermie est constante; vingt minutes après l'injection, la température descend de 38°2 à 35°; une heure après elle arrive à 33°5. Chez un cobaye qui se remit de son intoxication, nous avons constaté une heure après l'injection une température de 33°6. Comme dans l'intoxication par le benzène, non seulement la température est abaissée, mais le pouvoir calorimétrique est diminué dans de grandes proportions.

A l'autopsie, le péritoine apparaît congestionné, rempli parfois d'un liquide rougeâtre; l'estomac et l'intestin sont aussi fortement injectés; la

muqueuse gastrique est rouge; mais ordinairement les lésions se bornent à ce que nous venons de signaler; dans un cas seulement nous avons constaté de petites ulcérations superficielles à fond rouge.

Protocoles des expériences faites avec le toluène.

a) Toluène pur.

Cobaye XVI, 505 gr.

10 h. 42'. Injection de 1 c.c. de toluène pur dans le péritoine, soit 2 c.c. par kilogr.
11 h. 10'. Tremblement peu marqué, commençant seulement maintenant.
2 h. 30'. Tremblement léger; pas d'hypotonie.
4 h. L'animal tombe sur le flanc; tremblement.
7 h. Même état; abaissement de température.
Mort; survie plus de 9 heures.

Autopsie : pas de liquide dans le péritoine; rien à l'estomac ni aux intestins; reins violacés; foie présente des plaques brunâtres.

Cobaye XVII, 415 gr.

10 h. 26'. Injection de 0,4 c.c. de toluène, soit 1 c.c par kilogr.
10 h. 45'. Temp. 35°.
10 h. 50'. Animal absorbé, affaissé sur ses pattes; pas de tremblement.
11 h. 5'. Quelques secousses musculaires.
11 h. 15'. Diminution du tonus musculaire.
11 h. 20'. Secousses musculaires plus fréquentes. Temp. inférieure à 33°5.
11 h. 40'. Secousses musculaires fréquentes et intenses.
Mort à 1 h. Survie : moins de 2 1/2 h.

Autopsie : péritoine congestionné, rouge. Muqueuse de l'estomac normale. Reins congestionnés. Surrénales et foie : normaux.

Cobaye XVIII, 470 gr.

10 h. 10'. Injection de 0,4 c.c., soit 0,85 c.c. par kilogr.
Survie.

Cobaye XIX, 525 gr.

10 h. 22'. Injection de 0,4 c.c. de toluène pur, soit 0,75 c.c. par kilogr.
10 h. 50'. Temp. 37°1.
11 h. 40'. Temp. 34°. Pas de tremblement; l'animal a de la peine à se redresser quand on le met sur le dos.
5 h. Animal absorbé; poil hérissé. Temp. inférieure à 33°.
Mort à 6 1/2 h. Survie 8 heures.

Autopsie : péritoine contient un peu de liquide légèrement teinté. Reins congestionnés.

Cobaye XX, 530 gr.

11 h. 50'. Injection de 0,4 c.c. de toluène (purifié au laboratoire) soit 0,75 c.c. par kilogr.
2 h. 30'. Tremblement léger; animal en boule.
5 h. 45'. Temp. 36°5.
Survie.



Cobaye XXI, 560 gr.

10 h. 26'. Injection de 0,35 c.c., soit 0,62 c.c. par kilogr.
11 h. 40'. Temp. 38°2.
4 h. 15'. Temp. 38°4.
Survie.

Cobaye XXII, 490 gr.

11 h. 50. Injection de 0,3 c.c. de toluène purifié au laboratoire, soit 0,61 c.c. par kilogr.
1 h. 30'. Tremblement léger, animal en boule.
Mort à 4 heures. Survie 4 h. 10'.

Autopsie : estomac congestionné ; muqueuse congestionnée sans ulcérations. Intestin grêle et reins congestionnés.

Cobaye XXIII, 535 gr.

10 h. 43'. Injection de 0,3 c.c. de toluène, soit 0,56 c.c. par kilogr.
11 h. 45'. Temp. 38°9.
4 h. 45'. Bon état. Temp. 38°.
Survie.

Cobaye XXIV, 470 gr.

11 h. 50'. Injection de 0,25 c.c. de toluène purifié au laboratoire, soit 0,53 c.c. par kilogr.
1 h. 30'. Tremblement léger; animal en boule.
5 h. 45'. Temp. inférieure à 35°.
Mort dans la nuit.

Cobaye XXV, 600 gr.

10 h. 41'. Injection de 0,3 c.c. de toluène, soit 0,5 c.c. par kilogr.
11 h. 18'. Temp. 35°2.
11 h. 30'. Animal immobile, poil hérissé, quelques frissonnements.
5 h. 30'. Temp. 25°; quelques secousses musculaires; hypotonie complète.
Mort à 6 h. 30'; température à ce moment 21°. Survie 7 3/4 h.

Autopsie : Péritoine congestionné, contient un liquide teinté, à odeur de toluène; estomac congestionné; muqueuse congestionnée avec quelques petites ulcérations à fond rouge. Foie : placards jaunâtres. Reins violacés. Surrénales, pancréas congestionnés.

Cobaye XXVI, 760 gr.

10 h. 2'. Injection de 0,35 c.c. de toluène pur, soit 0,46 c.c. par kilogr.
4 h. 50'. Temp. 35°3.
5 h. 45'. Temp. 36°2.
Mort au bout de 48 heures, de péritonite.

Cobaye XXVII, 490 gr.

11 h. 19'. Injection de 0,15 c.c. de toluène, soit 0,3 c.c. par kilogr.
11 h. 36'. Temp. 37°9.
5 h. 30'. Animal en boule; temp. 37°9.
Mort deux jours après; pas de péritonite.

Cobaye XXVIII, 520 gr.

10 h. 55′. Injection de 0,15 c.c. de toluène, soit 0,3 c.c. par kilog.

11 h. 30′. Temp. 36°7.

5 h. 20′. Temp. 37°4.

Survie; mort après 4 jours; péritonite.

b) Toluène en solution dans l'huile au tiers.

Cobaye XXIX, 505 gr.

10 h. 40′. Injection de 4,5 c.c. d'huile au toluène, soit 3 c.c. de toluène par kilogr.

10 h. 55′. Quelques trémulations légères; tendance à rester dans la position où on le met.

11 h. 45′. Animal absorbé; trémulations légères.

2 h. 30′. Tremblement très rapide des quatre membres; l'animal est tombé sur le flanc.

2 h. 53′. Les mouvements cessent.

3 h. 10′. Mort. Survie 4 h. 30′.

Autopsie : liquide sanguinolent à odeur de toluène dans le péritoine. Congestion des reins; foie brunâtre. Estomac : normal.

Cobaye XXX, 570 gr.

10 h. 35′. Injection de 1,7 c.c. d'huile au toluène, soit 1 c.c. de toluène par kilogr.

10 h. 53′. Temp. 36°5.

11 h. 05′. L'animal mis sur le côté ne cherche pas à se relever.

11 h. 10′. Léger tremblement musculaire généralisé; l'animal est affaissé sur la table.

11 h. 15′. Tremblement léger mais continuel, hypotonie musculaire.

11 h. 25′. Temp. inférieure à 33°5.

Mort à 3 h. 20′; survie 4 h. 45′.

Cobaye XXXI, 565 gr.

10 h. 30′. Injection de 1,5 c.c. d'huile au toluène, soit 0,9 c.c. de toluène pur par kilogr.

11 h. 20′. Temp. 36°6; animal absorbé, immobile.

4 h. 45′. Temp. 38°1. Bon état.

Survie.

Cobaye XXXII, 365 gr.

10 h. 17′. Injection de 0,8 c.c. d'huile au toluène, soit 0,75 c.c. de toluène pur par kilogr.

10 h. 55′. Bon état. Temp. 38°9.

11 h. 35′. Bon état. Temp. 38°6.

Pas de symptômes d'intoxication.

Cobaye XXXIII, 650 gr.

10 h. 43′. Injection de 0,95 c.c. d'huile au toluène, soit 0,5 c.c. par kilogr.

11 h. 05′. Temp. 35°8. Animal absorbé; pas de tremblement.

11 h. 25′. Temp. 34°8.

11 h. 45′. Temp. 33°6. Difficulté à se mouvoir.

4 h. 30′. Temp. 37°5. Bon état.

Survie.

2° *Ethylbenzène* $C_6H_5(C_2H_5)$.

L'éthylbenzène a une toxicité inférieure à celle du toluène, mais plus élevée encore que celle du benzène. Nous avons trouvé le chiffre de 0,66 c.c., soit 0,571 gr , soit 0,00539 mol.-gr. ; ce chiffre même est plutôt un peu fort, et nous avons eu une mort avec une dose correspondant à 0,62 c.c. par kilogramme; mais dans ce cas la mort fut tardive; elle est survenue pendant la nuit, à un moment qui n'a pu être déterminé exactement ; aussi avons-nous préféré admettre le chiffre de 0,66 c.c.

Aucun de nos animaux n'a eu de tremblement; parfois nous avons constaté quelques frissonnements ou même quelques secousses musculaires; mais ces symptômes sont encore moins accentués que dans l'intoxication par le toluène. Quelque temps après l'injection, l'animal se met en boule, le poil hérissé. Il n'y a pas d'hypotonie manifeste, et le cobaye ne tombe sur la table que quand la mort est proche. Si on prend la température, on constate toujours un abaissement marqué; dans un cas, dix sept minutes après l'injection, le thermomètre était descendu de 38°8 à 36°; une heure aprés, il était à 31°; enfin quatre heures 20 minutes après, il était à 29,1°; l'animal ne mourut qu'une heure et vingt minutes plus tard. Il est curieux de constater une hypothermie aussi marquée, compatible avec une survie aussi longue. Le benzène ne nous avait pas donné des abaissements thermométriques aussi considérables; le toluène non plus, sauf pourtant dans un cas (cobaye XXV). Avec de faibles doses, la température peut rester plusieurs heures à 36°5 et même s'abaisser à 35°; et la guérison survient encore dans ces cas. Comme avec le toluène et le benzène on observe une lenteur remarquable de la montée de la colonne mercurielle; il y a donc aussi abaissement du pouvoir calorimétrique.

A l'autopsie, le péritoine renferme un peu de liquide sanguinolent; souvent il présente des ecchymoses au niveau de son feuillet pariétal. L'estomac et l'intestin sont congestionnés. La muqueuse gastrique est rouge; nous y avons observé une fois des ecchymoses. Les reins sont congestionnés, le foie paraît peu altéré.

Protocoles des expériences faites avec l'ethylbenzène.

Cobaye XXXIV, 715 gr.

10 h. 5'. Injection de 0,55 c.c. d'ethylbenzène pur, soit 0,75 c.c. par kilogr. Temp. 38°8.
10 h. 22'. Animal immobile, poil hérissé. Temp. 36°.
11 h. 15'. Temp. 31°.
1 h. 30'. Animal absorbé.
2 h. 25'. L'animal tombe sur le flanc; temp. 29°1.
2 h. 49'. Trémulation des pattes.
3 h. 45'. Mort. Survie 5 h. 50'.



Autopsie : péritoine pariétal présente de petites ecchymoses; intestin congestionné; épanchement séro-sanguinolent à odeur d'éthylbenzène. Estomac congestionné sans ecchymoses. Pancréas congestionné. Cœur normal, poumons, reins normaux.

Cobaye XXXV, 525 gr.
11 h. 16'. Injection de 0,35 c.c. d'ethylbenzène, soit 0,66 c.c. par kilogr.
11 h. 54'. Temp. 35°5.
4 h. 45'. L'animal est sur le flanc, froid.
5 h. 30'. Mort. Survie 6 h. 20'.

Autopsie : péritoine congestionné, ainsi que l'estomac, l'intestin, et les reins. La muqueuse de l'estomac est congestionnée, mais ne présente pas d'ulcérations. Foie : normal.

Cobaye XXXVI, 800 gr.
10 h. 32'. Injection de 0,5 c.c. d'ethylbenzène, soit 0,62 c.c. par kilogr. Temp. 39°.
11 h. Temp. 37°1.
1 h. 40'. Temp. 33°6.
5 h. Animal abattu; temp. inférieure à 33°.
Mort dans la nuit.

Autopsie : ecchymoses sur la muqueuse de l'estomac le long de la grande courbure; foie et rein peu colorés; poumons congestionnés.

Cobaye XXXVII, 450 gr.
9 h. 59'. Injection de 0,25 c.c. d'ethylbenzène, soit 0,55 c.c. par kilogr.
5 h. 15'. Temp. 35°.
Survie.

Cobaye XXXVIII, 670 gr.
10 h. 43'. Injection de 0,35 c.c. d'ethylbenzène, soit 0,52 c.c. par kilogr.
11 h. 5'. Temp. 38°; quelques frissonnements.
11 h. 43'. Temp. 37°2.
4 h. 35'. Temp. 36°.
6 h. 45'. Temp. 37°5.
Survie.

Cobaye XXXIX, 385 gr.
10 h. 56'. Injection de 0,15 c.c. d'ethylbenzène, soit 0,42 c.c. par kilogr. Temp. 37°8.
11 h. 05'. Frémissements légers.
11 h. 10'. Temp. 37°9.
11 h. 46'. Temp. 36°5.
4 h. 30'. Temp. 36°7.
6 h. 50'. Temp. 37°2. Survie.

3° *Cumène (isopropylbenzène)* $C_6H_5(C_3H_7)$

La toxicité du cumène est notablement inférieure à celle de l'éthylbenzène et aussi à celle du benzéne. La dose mortelle est seulement de

1,5 c.c. par kilogramme d'animal, soit 1,318 gr., soit 0,01098 mol.-gr. A cette dose, la mort est lente et ne survient qu'après huit heures. Avec des doses plus faibles, la mort tardive peut s'observer parfois; avec une dose de 1,3 c.c. par kilogramme un cobaye survécut, tandis qu'un second mourut en deux jours. Des doses plus faibles, 1 c.c. par kilogramme, peuvent aussi tuer en un jour ou deux; nous avons même eu un cas de mort chez un petit cobaye avec une dose correspondant à 0,75 c.c. par kgr. Nous observons ici une assez grande variabilité dans les résultats obtenus, mais toujours l'action est plus lente que celle du benzène et du toluène. Bien entendu, ces conclusions ne se vérifient qu'avec le cumène pur, exempt de terpène; si on emploie le cumène impur de commerce, la mort est beaucoup plus rapide.

Le cumène ne détermine ni tremblement, ni secousses musculaires; il ne donne pas non plus d'hypotonie. Le seul symptôme que l'on puisse noter est l'hypothermie, toujours très marquée; le thermomètre peut descendre à 28° et le cobaye survivre encore longtemps; dans un cas où la mort survint en deux jours, la température qui était de 31° le soir de l'injection, était encore le lendemain matin de 34,5°. Ainsi avec ces survies prolongées, on note des abaissements thermiques considérables et se maintenant longtemps.

A l'autopsie nous n'avons trouvé que de la congestion de l'intestin et de l'estomac, sans ulcération des muqueuses.

Protocoles des expériences faites avec le cumène (isopropylbenzène).

Cobaye XL, 465 gr.

9 h. 30'. Injection de 0,7 c.c. de cumène pur, soit 1,5 c.c. par kilogr.

5 h. Temp. 28°.

Mort dans la nuit.

Autopsie : pas d'ecchymoses sur le péritoine; pas de congestion d'intestin, ni d'estomac, ni des reins; foie brun avec des placards jaune clair.

Cobaye XLI, 460 gr.

9 h. 30'. Injection de 0,6 c.c. de cumène, soit 1,3 c.c. par kilogr.

5 h. Temp. 31°; animal en boule, poil hérissé.

Le lendemain matin, temp. 34°5.

Mort le surlendemain. Pas de péritonite.

Cobaye XLII, 560 gr.

9 h. 40'. Injection de 0,75 c.c. de cumène, soit 1,3 c.c. par kilogr. (Produit vérifié; exempt de terpène).

4 h. 40'. Temp. 35°; animal en boule.

Survie.



Cobaye XLIII, 530 gr.

9 h. 40'. Injection de 0,55 c.c. de cumène, soit 1 c.c. par kilogr.

3 h. 35'. Temp, 34°.

Survie; mort deux jours après.

Cobaye XLIV, 510 gr.

9 h. 30'. Injection de 0,5 c.c. de cumène, soit 0,98 c.c. par kilogr.

5 h. Temp. 29°.

Mort le lendemain.

Autopsie : pas de congestion de l'estomac ni de l'intestin; pas d'ecchymoses sur le péritoine.

Cobaye XLV, 490 gr.

9 h. 20'. Injection de 0,45 c.c. de cumène, soit 0,91 c.c. par kilogr.

5 h. 25'. Temp. 34°.

Survie; le lendemain matin, temp. 37,3°.

Cobaye XLVI, 590 gr.

12 h. Injection de 0,5 c.c. de cumène pur, soit 0,84 c.c. par kilogr.

6 h. Temp. 38°8.

Survie.

Cobaye XLVII, 600 gr.

10 h. 08'. Injection de 0,5 c.c. de cumène, soit 0,83 c.c. par kilogr.

6 h. 15'. Temp. 36°9.

Survie.

Cobaye XLVIII, 380 gr.

11 h. 20'. Injection de 0,3 c.c. de cumène soit 0,8 c.c. par kilogr. Temp. 39°3.

5 h. 30'. Temp. 37°6. Bon état.

Survie.

Cobaye XLIX, 450 gr.

9 h. 20'. Injection de 0,35 c.c. de cumène, soit 0,77 c.c. par kilogr.

5 h. 10'. Temp. 36°6.

Survie.

Cobaye L, 385 gr.

10 h. 51'. Injection de 0,3 c.c. de cumène, soit 0,75 c.c. par kilogr.

Quelques moments après l'injection, l'animal parait absorbé, immobile.

12 h. Temp. 30°.

3 h. 30'. L'animal tombe sur le flanc.

4 h. 15'. Mort. Survie 5 h. 15'.

Autopsie : péritoine pariétal rouge, ecchymotique; odeur de cumène. La muqueuse de l'estomac est rouge sans ulcérations; le foie est brun clair. Reins congestionnés.



Cobaye LI, 420 gr.

10 h. 04′. Injection de 0,3 c.c. de cumène, soit 0,7 c.c. par kilogr.

4 h. 45′. Temp. 35°5.

6 h. 15′. Temp. 36°3.

Survie.

Cobaye LII, 430 gr.

9 h. 20′. Injection de 0,3 c.c. de cumène, soit 0,69 c.c. par kilogr.

5 h. 05′. Temp. 36°8.

Survie : le lendemain matin la température de l'animal n'est que de 36°9; mort le quatrième jour; rate volumineuse avec des foyers blanchâtres; foie présentant quelques granulations grises.

Cobaye LIII, 390 gr.

10 h. 20′. Injection de 0,20 c.c. de cumène, soit 0,51 c.c. par kilogr.

11 h. Temp. 36°2; animal affaissé, immobile.

4 h. 05′. Temp. 34°8.

Survie.

B) DÉRIVÉ HYDROXYLÉ.

4° *Acide phénique* $C_6H_5(OH)$.

La substitution d'un radical hydroxyle à un atome d'hydrogène du benzène, augmente considérablement la toxicité du noyau benzène. On peut même dire que l'acide phénique est toxique à toutes doses; il suffit d'injecter quelques gouttes et la solution à 10 % dans le péritoine pour déterminer la mort, mais une mort tardive (secondaire). Quand on injecte l'acide phénique dans le péritoine, les accidents evoluent en deux phases. Dans une première phase se déroulent les symptômes que nous avons déjà constaté dans l'intoxication par le benzène : convulsions, hypotonie, hypothermie ; la mort peut survenir pendant cette phase, si la dose est suffisante. Dans le cas contraire, les convulsions cessent, l'animal paraît se remettre, mais on le trouve mort le lendemain. L'autopsie permet de reconnaître des signes de péritonite plus ou moins intenses : congestion de la séreuse, fausses membranes, liquide sanguinolent dans lequel l'examen direct et la culture décèlent la présence de bacilles coliformes. De plus, les viscères abdominaux ont une couleur blanchâtre, opaline. Cette mort tardive est due à la péritonite constatée à l'autopsie ; cette péritonite microbienne paraît elle-même déterminée par l'action caustique du produit, action caustique démontrée directement par l'aspect des viscères ; c'est sans doute cette causticité qui, en altérant les parois intestinales, permet l'issue des microbes du tube digestif. Lorsque la dose d'acide phénique est plus faible, la péritonite évolue plus lentement, et la mort n'arrive qu'au bout

de quelques jours. Enfin si on injecte l'acide phénique en solution huileuse, l'action caustique directe sur le péritoine est complètement supprimée; alors l'animal remis de sa crise convulsive, est guéri définitivement.

Pour déterminer le chiffre de la toxicité, nous n'avons pas tenu compte de cette action secondaire; la causticité est en effet une propriété particulière au phénol dérivé hydroxylé monosubstitué du benzène; elle ne s'observe pas avec les autres dérivés. Seule l'action toxique immédiate, qui se traduit par des convulsions et de l'hypothermie peut être utilement comparée avec celle des autres composés. La dose toxique ainsi définie est de 0,30 gr. par kilogramme d'animal, soit 0,00319 mol.-gr., en solution aqueuse; elle est de 0,40 gr. en solution dans l'huile.

Dans le tableau de l'intoxication par l'acide phénique, les convulsions occupent une place prédominante; elles apparaissent très rapidement, 1 1/2 à 2 minutes après l'injection. C'est d'abord un tremblement généralisé qui va en augmentant, les mouvements deviennent de plus en plus amples, et l'animal, ne pouvant plus se maintenir sur ses pattes, tombe bientôt sur le côté. La durée de la crise n'est pas très considérable; au bout de 20 à 40 minutes si la dose est faible, l'animal se relève; quelques trémulations persistent encore quelque temps, puis tout mouvement disparaît une demi-heure à une heure après l'injection. Quand la crise doit se terminer par la mort, les mouvements d'abord très marqués diminuent bientôt d'intensité, mais persistent néanmoins jusqu'à la fin; la mort arrive en une heure et demie environ avec la dose limite.

En même temps que les convulsions, on constate une atonie musculaire complète; le symptôme apparait de bonne heure; le corps est mou, flasque, se laisse ployer en tous sens avec facilité. L'hypotonie peut même exciter dans le cas où l'animal guérit de sa crise; on le voit alors diminuer en même temps que les convulsions deviennent moins amples et moins rapides; et l'animal peut se relever.

L'*hypothermie* est un phénomène constant. Elle est peut-être moins marquée ici qu'avec le benzène, et surtout que dans le cas de ses dérivés hydrocarburés; ce fait peut être rapproché de l'intensité et de la précocité plus grande des convulsions. En tout cas l'hypothermie n'apparait que lorsque les convulsions sont déjà commencées; dans un cas la température était encore à 38°2, sept minutes après l'injection alors que les convulsions étaient déjà intenses, et l'atonie musculaire absolue; vingt trois minutes après elle était à 35°. Dans un autre cas, le thermomètre marquait 37°6 douze minutes après l'injection, et 35°6, cinquante trois minutes après. Chez les cobayes qui guérissent de leur crise convulsive, la température

continue à s'abaisser même quand les convulsions ont disparu ; dans un cas, elle était de 37° au moment où la crise était à son maximum, vingt et un minutes après l'injection, de 36°1 à la fin de la période convulsive et de 35°5 une heure et demie après l'injection, alors que l'animal paraissait remis.

L'autopsie faite aussitôt après la mort montre une congestion intense du péritoine viscéral et pariétal, des viscères abdominaux, en particulier des reins et des surrénales. Quant à l'estomac, sa muqueuse fut trouvée saine.

Ainsi le radical OH non seulement augmente la toxicté du noyau benzène, mais accentue son action convulsivante. La crise est plus rapide, plus intense; par contre elle est moins prolongée; la mort arrive au bout d'une heure et demie au lieu de 5 à 6 heures. Dans les cas qui guérissent, les convulsions ont encore une durée plus courte; mais elles existent même avec une dose très faible.

Le benzène au contraire ne donne une crise convulsive que quand il est injecté à dose suffisante pour causer la mort; les doses faibles ne déterminent pas de convulsions ou seulement quelques trémulations musculaires.

Protocoles des expériences faites avec l'acide phénique.

a) EN SOLUTION SODÉE A 10 %.

Cobaye LIV, 475 gr.

10 h. 12'. Injection de 1,4 c.c. soit 0,30 gr. d'acide phénique par kilogr. Trémulation presque immédiate.

10 h. 14'. L'animal tombe sur le côté; tremblement généralisé intense; corps complètement mou, flasque, hypotonie complète.

10 h. 19'. Temp. 38°2 ; mouvements peu étendus, diminuent d'intensité; atonie absolue.

10 h. 35'. Temp. 35°; mouvements peu intenses.

11 h. 15'. Temp. inférieure à 35°; mouvements peu accentués, atonie complète.

11 h 39'. Mort; le réflexe pupillaire était déjà disparue depuis quelques temps. Survie 1 h. 27'.

Autopsie : congestion très intense du péritoine viscéral, des reins surtout à droite, du pancréas, des poumons.

Cobaye LV, 500 gr.

10 h. 52'. Injection de 1,5 c.c. de la solution, soit 0,30 gr. par kilogr. Temp. 37°8 avant l'injection ; début des convulsions au bout de 30''.

10 h. 54' 30''. Convulsions intenses; atonie musculaire complète; l'animal tombe sur le côté.

11 h. Mouvements moins intenses; atonie complète.

11 h. 05'. Temp. 37°6.



11 h. 17'. Temp. 36°7; atonie complete; mouvements assez intenses.
11 h. 45'. Temp. 35°6; même état.
12 h. Temp. inférieure à 35°; même état.
1 h. 35'. On trouve l'animal mort. Survie supérieure à 1 h. 10' et inférieure à 2 h. 20'.

Autopsie : reins violacés; pancréas et foie normaux; surrénales : quelques veinules dilatées.

Cobaye LVI, 395 gr.

10 h. 15'. Injection de 0,8 c.c. de la solution, soit 0,20 gr. par kilogr.
Presque aussitôt, tremblement généralisé; puis l'animal s'affaisse sur la table sans tomber sur le flanc; mouvements plus amples que chez les cobayes précédents; tonicité musculaire conservée.
10 h. 26'. Temp. 37°8.
10 h. 36'. Temp. 37°; mouvements intenses.
10 h. 55'. Convulsions moins intenses; l'animal commence à marcher.
11 h. 05'. L'animal se tient sur ses pattes et marche avec un peu de tremblement.
11 h. 10'. Temp. 36°1; à peine quelques trémulations.
11 h 20'. Tout mouvement a cessé; la crise convulsive a duré 1 h. 05'.
11 h. 30'. Temp. 35°5; état satisfaisant.
Le soir l'animal parait malade; il meurt dans la nuit.

Autopsie : pas de péritonite appréciable; congestion des reins, du pancréas, des surrénales, des poumons.

Cobaye LVII, 440 gr.

5 h. Injection de 0,6 c.c. de la solution, soit 0,15 gr. par kilogr.
Après une minute environ, trémulation généralisée de tous les muscles.
5 h. 04'. Grande crise convulsive avec chute sur le côté.
5 h. 25'. L'animal se relève; encore quelques mouvements.
5 h. 30'. A peine quelques trémulations passagères.
Mort dans la nuit.

Autopsie : péritoine très congestionné.

Cobaye LVIII, 575 gr.

5 h. 22' 30". Injection de 0,4 c.c. de la solution, soit 0,07 gr. par kilogr.
5 h 24'. Quelques petites secousses dans les membres.
5 h. 26'. Tremblement généralisé; mais l'animal reste debout; la progression est possible.
5 h. 40'. Le tremblement diminue.
5 h. 50'. Cessation du tremblement.
Mort dans la nuit.

Autopsie : Péritonite : fausses menbranes; liquide sanguinolant contenant à l'examen de nombreux bacilles; ce liquide prélevé aseptiquement avant l'ouverture du ventre et ensemencé en bouillon donne une culture de bacilles ressemblant au bacterium coli. Le foie est blanchâtre, opalin, brunâtre à la coupe. Reins blanchâtres. Thyroïde violacée. Surrénales et pancréas normaux.



Cobaye LIX, 770 gr.

Injection d'une très petite quantité de la solution, un quart de centimètre cube environ (ce qui correspond à environ 0,03 gr. par kilogr.). Quelques mouvements convulsifs. Mort au bout de 5 jours; péritonite avec nombreuses fausses membranes.

b) Solution dans l'huile d'olive a 10 °/o.

Cobaye LX, 490 gr.

9 h. 53'. Injection de 0,5 c.c. d'huile phéniquée au dizième, soit 1 gr. d'acide phénique par kilogr. Injection faite lentement; quelques gouttes restent dans le seringue.

Les convulsions commencent immédiatement et l'animal tombe sur le côté.

10 h. 06'. Les mouvements diminuent d'intensité; atonie musculaire complète.

10 h. 51'. Mort. Survie 58'.

Cobaye LXI, 430 gr.

9 h. 54'. Injection de 1,7 c.c., soit 0,40 gr. par kilogr.

Début du tremblement après 1 m. environ.

9 h. 58'. Tremblement généralisé, animal affaissé, mais se tenant encore sur ses pattes postérieures.

10 h. 02'. Hypotonie musculaire complète.

11 h. 45'. Même état, les mouvements diminuent d'intensité.

On le trouve mort à 1 heure. Survie : moins de 3 h.

Autopsie : congestion du péritoine.

Cobaye LXII, 430 gr.

10 h. 16'. Injection de 1,5 c.c. d'huile, soit 0,35 gr. par kilogr.

10 h. 17'. Début des mouvements.

10 h. 20'. Grande crise convulsive généralisée; animal affaissé sur la table.

10 h. 30'. Hypotonie musculaire complète.

11 h. 40'. Même état; les mouvements sont toujours aussi intenses.

12 h. Hypotonie moins complète.

1 h. L'animal est sur ses pattes et parait en bon état.

4 h. 15'. L'animal est de nouveau affaissé sur la table et complètement mou; température inférieure à 34°.

4 h. 55'. Mort. Survie 6 h. 39', mort quatre heures après la cessation de la crise.

Autopsie : on trouve encore quelques gouttes d'huile dans le péritoine. Congestion des viscères et du péritoine.

Cobaye LXIII, 450 gr.

10 h. 35' 30''. Injection de 1,35 c.c. d'huile phéniquée, soit 0,30 gr. d'acide phénique par kilogr.; température avant l'injection 38,3°.

10 h. 39'. Légère trémulation musculaire.

10 h. 41'. Tremblement généralisé.

10 h. 45'. Mouvements très intenses.

11 h. 09'. Même état; temp. 37°7.

11 h. 40'. Même état; temp. 37°7; l'animal mis sur le côté, se relève assez facilement; pas d'hypotonie.



11 h. 55'. L'animal se remet sur ses pattes.

12 h. Temp. 35°3; les mouvements ont presque complètement disparu, l'animal peut marcher.

Survie : durée de la crise environ une heure et demie.

Cobaye LXIV, 600 gr.

5 h. 15'. Injection de 1,2 c.c. d'huile phéniquée, soit 0,20 gr. d'acide phénique par kilogr.

5 h. 21'. Trémulation musculaire.

5 h. 30'. Temp. 36°8; convulsions; animal affaissé sur la table.

6 h. 05'. Temp. 35°5; les convulsions continuent, mais l'animal se remet sur ses pattes.

6 h. 10'. Encore quelques trémulations.

Survie.

C) Dérivé carboxylé.

5° *Acide benzoïque* $C_6H_5(COOH)$.

L'acide benzoïque est un corps peu toxique. Il faut 1,4 gr. par kilogr. d'animal pour tuer le cobaye, soit 0,0114 mol.-gr. La mort arrive alors en cinq à sept heures; les doses plus considérables, correspondant à 2 gr. par kilogramme ne déterminent pas une mort plus rapide. Nous n'avons pas trouvé de différences de toxicité entre l'acide benzoïque du benjoin, et celui préparé avec le toluol.

Les symptômes observés ici sont bien différents de ceux que donne l'intoxication par le benzène; il n'y a ni tremblement, ni secousses musculaires, ni hypotonie; quelque temps après l'injection, l'animal se met en boule; en général, il urine abondamment; puis son poil se hérisse, et il reste immobile; à la fin, sa respiration devient de plus en plus superficielle, il tombe sur le côté et meurt.

A l'autopsie, les différents organes, et en particulier les reins sont congestionnés; il n'y a pas ici de congestion ni d'irritation du péritoine, lequel contient seulement un peu de liquide clair; la muqueuse de l'estomac ne présente pas d'ulcérations.

Le radical carboxyle diminue notablement la toxicité du noyau.

Protocoles des expériences faites avec l'acide benzoïque.

(EN SOLUTION A 10 °/o DANS LE SOUDE.)

Cobaye LXV, 300 gr. (Acide benzoïque du benjoin.)

5 h. 17'. Injection de 6 c.c. de la solution, soit 2 gr. par kilogr.

Pas de phénomènes morbides immédiats.

Trouvé mort le lendemain matin.

Autopsie : un peu de liquide dans le péritoine; tube digestif congestionné; foie congestionné.



Cobaye LXVI, 325 gr. (Acide benzoïque du toluol.)

5 h. 22'. Injection de 6,5 c.c. de la solution, soit 2 gr. par kilogr.

Aucun phénomène immédiat.

Trouvé mort le lendemain matin.

Autopsie : un peu de liquide dans le péritoine; congestion du tube digestif et du foie.

Cobaye LXVII, 260 gr. (Acide benzoïque du benjoin.)

10 h. 30'. Injection de 4,9 c.c. de la solution, soit 1,9 gr. par kilogr.

Mort à 5 h. 15'.

Autopsie : congestion des viscères.

Cobaye LXVIII, 270 gr. (Acide benzoïque du toluol.)

10 h. 25'. Injection de 5,1 c.c. de la solution, soit 1,9 gr. par kilogr.

Mort à 5 h. 15'.

Autopsie : congestion des organes, surtout des reins.

Cobaye LXIX, 255 gr. (Acide benzoïque du toluol.)

10 h. 15'. Injection de 4,3 c.c. de la solution, soit 1,7 gr. par kilogr.

Mort à 4 h. 15'; survie 6 heures.

Autopsie : congestion des viscères.

Cobaye LXX, 385 gr. (Acide benzoïque du benjoin.)

10 h. 15'. Injection de 6,1 c.c. de la solution, soit 1,6 gr. par kilogr.

10 h. 20'. Émission d'urines.

1 h. 30'. L'animal est affaissé, immobile, le poil hérissé.

6 h. 15'. L'animal est mourant.

Autopsie : congestion des viscères; pas d'hémorragie ni d'ecchymoses dans l'estomac.

Cobaye LXXI, 365 gr. (Acide benzoïque du toluol.)

10 h. 10'. Injection de 5,8 c.c. de la solution, soit 1,6 gr. par kilogr.

10 h. 25'. Émission d'urines.

1 h. 30'. L'animal est couché sur le côté.

Mort à 4 h. 39'; survie 6 h. 25'.

Autopsie : congestion des viscères.

Cobaye LXXII, 280 gr. (Acide benzoïque du benjoin.)

5 h. 21'. Injection de 4,2 c.c. de la solution, soit 1,5 gr. par kilogr.

Survie.

Cobaye LXXIII, 300 gr. (Acide benzoïque du toluol.)

5 h. 16'. Injection de 4,5 c.c. de la solution, soit 1,5 gr. par kilogr.

L'animal urine sitôt après l'injection. Survie.

Cobaye LXXIV, 480 gr.

5 h. 40'. Injection de 7,2 c.c. de la solution, soit 1,5 gr. par kilogr.

L'animal est trouvé mort le lendemain matin.



Cobaye LXXV, 645 gr. (Acide benzoïque du toluol.)
11 h. Injection de 9,6 c.c. de la solution, soit 1,5 gr. par kilogr
3 h. L'animal tombe sur le côté ; mourant.
6 h. 30'. L'animal est mourant.
Mort dans la nuit.
Autopsie : perforation intestinale.

Cobaye LXXVI, 490 gr. (Acide benzoïque du toluol.)
10 h. 33'. Injection de 7,3 c.c. de la solution, soit 1,5 gr. par kilogr.
10 h. 50'. Émission d'urines assez claires.
11 h. 40'. L'animal est immobile, le poil hérissé.
4 h. 10' Mort. Survie : 5 h. 37'.
Autopsie : liquide dans le péritoine. Reins congestionnés.

Cobaye LXXVII, 360 gr.
10 h. 36'. Injection de 4,6 c.c. de la solution, soit 1,4 gr. par kilogr.
Mort à 3 h. 30'.
Survie 4 h. 51'.
Autopsie : congestion des viscères.

Cobaye LXXVIII, 610 gr.
10 h. 54'. Injection de 8,5 c.c. de la solution, soit 1,4 gr. par kilogr.
Mort à 5 h. 30'.
Survie. 6 h. 36'.
Autopsie : congestion des viscères.

Cobaye LXXVIX, 580 gr. (Acide benzoïque du toluol.)
10 h. 44'. Injection de 7,5 c.c. de la solution, soit 1.3 gr. par kilogr.
4 h, 30'. L'animal est en boule, le poil hérissé.
Survie.

Toxicité des dérivés monosubstitués du benzène :

Nom du corps	Formule chimique	Densité	Poids moléculaire	Toxicité par kilogr. d'animal: En volume en c.c.	En poids en gr.	En moléc.-gr.	OBSERVATIONS
Benzène	C_6H_6	0,899	78	0,73	0,656	0,0084	Convulsions. Hypothermie.
DÉRIVÉS HYDROCARBURÉS.							
Toluène	$C_6H_5(CH_3)$	0,882	92	0,50	0,441	0,0047	Tremblement. Hypothermie.
Ethylbenzène .	$C_6H_5(C_2H_5)$	0,866	106	0,66	0,5715	0,00539	Hypothermie.
Cumène	$C_6H_5(C_3H_7)$	0,879	120	1,5	1,318	0,01098	Hypothermie.
DÉRIVÉ HYDROXYLÉ.							
Acide phénique.	$C_6H_5(OH)$		94		0,30	0,00319	Convulsions. Hypothermie.
DÉRIVÉ CARBOXYLÉ.							
Acide benzoïque	($C_6H_5(COOH)$		122		1,4	0,0114	Hypothermie.

RÉSUMÉ (DÉRIVÉS MONOSUBSTITUÉS) :

L'action physiologique du benzène est caractérisée par des symptômes révélant l'atteinte du système nerveux : *convulsions*, *hypotonie*, *hypothermie*

Si nous comparons l'action physiologique des dérivés monosubstitués du benzène, nous constatons que l'*hypothermie* est un phénomène qui s'observe d'une façon constante avec tous les dérivés.

La substitution du radical hydroxyle (OH) à un hydrogène du benzène en exagère l'activité physiologique notamment : la toxicité, l'action convulsive, l'hypotonie.

La substitution d'un radical hydrocarburé appartenant à la série grasse, agit différemment suivant le poids moléculaire de ce radical.

La substitution du radical méthyle (CH_3) augmente notablement la toxicité, l'hypothermie; les convulsions et l'hypotonie ne sont plus des phénomènes constants.

La substitution du radical éthyle (C_2H_5) augmente la toxicité et l'hypothermie. En ce qui concerne les convulsions et l'hypotonie, on n'observe plus qu'un léger tremblement et quelques secousses musculaires.

La substitution du radical isopropyle (C_3H_7) diminue la toxicité, supprime les convulsions et l'hypotonie, le seul symptôme qui persiste est l'*hypothermie*.

Si nous comparons entre eux les dérivés hydrocarburés monosubstitués, nous constatons que la toxicité de ces composés est inversement proportionnelle à la grandeur moléculaire du radical hydrocarburé de la série grasse qui est substitué.

Le *toluène* et l'*ethylbenzène* sont plus toxiques que le benzène.

Le *cumène* est moins toxique.

Le radical carboxyle (COOH) modifie profondément l'action physiologique du noyau benzène. La toxicité est diminuée, l'action convulsivante et l'hypotonie disparaissent, seule subsiste l'action *hypothermisante*.

Les lésions portent surtout sur les reins dans l'intoxication par l'acide benzoïque; dans l'intoxication par le benzène et les hydrocarbures homologues : *toluène*, *ethylbenzène* et *cumène* ainsi qu'avec le *phénol*, les lésions qui sont surtout congestives, portent sur le tractus gastro-intestinal, notamment sur les muqueuses de l'intestin et de l'estomac.

III. Dérivés disubstitués.

Nous diviserons ces dérivés en deux catégories, suivant que les deux substitutions sont faites avec le même radical ou avec deux radicaux différents.



A) Dérivés disubstitués a deux substitutions semblables.

1° *Xylènes* [$C_6H_4(CH_3)_2$].

Nous avons déterminé la toxicité des trois xylènes. Ces corps dérivent du benzène par la substitution à deux atomes d'hydrogène du noyau de deux radicaux hydrocarburés [*méthyl* (CH_3)]; ils diffèrent donc du toluène par l'addition d'une nouvelle substitution en CH_3. Le toluène était plus toxique que le benzène; les xylènes, au contraire, le sont beaucoup moins.

La toxicité de l'orthoxylène est de 2,22 c.c. par kilogramme d'animal, soit 1,982 gr., soit 0,0187 mol.-gr.; celle du métaxylène est un peu plus élevée, elle est de 1,65 c.c., soit 1,428 gr., soit 0,01347 mol.-gr. par kilogramme d'animal; quant à celle du paraxylène, elle atteint 1,36 c.c., soit 1,196 gr., soit 0,01128 mol.-gr.; ce dernier corps, quoique le plus toxique, est donc près de trois fois moins actif que le toluène et même notablement moins toxique que le benzène.

L'action de ces corps est d'ailleurs variable comme l'est celle du toluène; on observe parfois des morts tardives avec des doses inférieures à celle que nous indiquons comme étant la dose toxique; nous nous sommes arrêtés aux chiffres qui donnent la mort sûrement en un laps de temps de 7 à 8 heures.

Un seul de ces composés, le métaxylène fut injecté en solution dans l'huile, comparativement avec l'injection du produit à l'état pur. La toxicité fut trouvée ainsi considérablement abaissée; des doses de 2 c.c. ou même de 2,25 c.c. par kilogramme n'amenaient pas la mort, alors que pur il tuait à celle de 1,65 c.c.

Les symptômes observés diffèrent de ceux que donnent le benzène. Aucun de ces corps en effet ne détermine de phénomènes convulsifs ni d'hypotonie musculaire. Peu après l'injection, l'animal se met en boule, reste immobile, le poil hérissé; il tombe sur le flanc à la période agonique seulement. La température s'abaisse progressivement Dans un cas avec l'orthoxylène, elle était à 30°2 trois heures après l'injection, à 28° trois heures plus tard, et l'animal vécut encore pendant cinquante minutes; dans un cas qui guérit, elle s'abaissa de 39° à 36°3 quatre heures après l'injection pour remonter à 39° deux heures plus tard. Le métaxylène et le paraxylène donnent une hypothermie semblable; l'abaissement de la température paraît pourtant moins marqué avec le paraxylène. Avec ce produit dans deux cas qui ont guéri, la température s'est maintenu au-dessus de 38°; dans un autre cas, bien que la dose ait été plus faible, elle s'abaissa à 36°2; enfin dans un cas suivi de mort, elle ne descendit pas au-dessous de 34°.

Dans tous ces cas l'autopsie révèle des lésions de même ordre. Le péritoine est ordinairement congestionné et présente parfois des suffusions sanguines au niveau de son feuillet pariétal; parfois même on trouve des hémorragies dans l'épiploon. L'intestin est souvent congestionné. La muqueuse de l'estomac n'est pas seulement congestionnée; dans bien de cas elle présente des ulcérations superficielles siègeant dans la région de la grande courbure au voisinage de l'artère. La muqueuse du duodénum est rouge; nous n'y avons pas trouvé d'ulcérations. Le foie ne paraît pas touché habituellement; les reins sont souvent congestionnés et présentent parfois l'aspect marbré; les surrénales et le pancréas sont aussi vasculaires; les poumons par contre sont peu colorés. Ces lésions sont donc comparables à celle que déterminent le benzène et le toluène.

Les trois xylènes sont donc moins toxiques que le benzène, que le toluène, et même que l'éthylbenzène [$C_6H_5(C_2H_5)$], bien que ce dernier corps ait un poids moléculaire égal à celui des xylènes. Deux substitutions en CH_3 ont notablement diminuer la toxicité du noyau benzène tandis qu'une seule substitution en (C_2H_5) d'un poids moléculaire équivalent l'avait augmenté.

Des trois xylènes, le *paraxylène* est le plus toxique, puis le dérivé en *méta*, enfin *l'orthoxylène* a une toxicité notablement inférieure à celle des deux autres.

Protocoles des expériences faites avec les xylènes.

ORTHOXYLÈNE.

Cobaye LXXX, 450 gr.

11 h. 05'. Injection de 0,65 c.c. d'orthoxylène, soit 1,44 gr par kilogr.
5 h. 45' Bon état. Temp. 38°.
Survie.

Cobaye LXXXI, 380 gr.

10 h. 48'. Injection de 0,70 c.c. d'orthoxylène, soit 1,84 gr. par kilogr.
11 h. 48'. Temp. 37°3.
2 h. 24'. Temp. 36°3.
4 h. 45'. Temp. 39°.
Survie.

Cobaye LXXXII, 460 gr.

10 h. 25'. Injection de 0,9 c.c. d'orthoxylène pur. soit 1,95 gr. par kilogr.
4 h. 20'. Temp. 35°2; cobaye en boule, immobile.
5 h. 50'. Temp. 35°8.
Mort dans la nuit. Survie plus de 8 heures.

Autopsie : pas de lésions du péritoine; petites exulcérations de la muqueuse de l'estomac, de la grosseur d'une tête d'épingle à un grain de chènevis; avec un centre ecchymotique. Reins : un peu congestionnés. Surrénales : piqueté hémorragique.

Cobaye LXXXIII, 430 gr.

11 h. 03'. Injection de 0,9 c.c. d'orthoxylène, soit 2,09 gr. par kilogr.

11 h. 13'. Temp. 38°8.

11 h. 45'. Temp. 38°7.

1 h. 15'. Temp. 36°9.

5 h. 15'. Temp. 35°; animal immobile, en boule; respiration pénible.

6 h. 20'. Temp. 34°6.

Mort dans la nuit. Survie : plus de 8 heures.

Autopsie : Anses intestinales agglutinées par de la sérosité rougeâtre; pas de lésions de l'estomac ni de l'intestin; pas d'ecchymoses du péritoine; reins pâles, surrénales plus foncées que normalement.

Cobaye LXXXIV, 350 gr.

10 h. 56'. Injection de 0,75 c.c. d'orthoxylène, soit 2,14 par kilogr.

5 h. Mort. Survie 6 heures.

Autopsie : péritoine rouge avec quelques ecchymoses sur la paroi, odeur d'orthoxylène. Muqueuse de l'estomac congestionnée avec quelques exulcérations. Reins violacés. Surrénales brunâtres.

Cobaye LXXXV, 510 gr.

10 h. 59'. Injection de 1,1 c.c. d'orthoxylène, soit 2,15 par kilogr.

5 h. 15'. Temp. 37°3; cobaye immobile, en boule.

Survie.

Cobaye LXXXVI. 540 gr.

10 h. 20'. Injection de 1,2 c.c. d'orthoxylène, soit, 2,22 par kilogr.

1 h. 30'. Temp. 30°2.

4 h. 45'. Temp. 28°; animal affaissé sur ses pattes, immobile, gardant la position qu'on lui donne.

5 h. 31'. Mort; temp. 27°. Survie 7 h. 15'.

Autopsie : un peu de liquide à odeur de xylène dans le péritoine; quelques ecchymoses sur le péritoine pariétal; intestin distendu, congestionné. Muqueuse d'estomac : rouge avec quelques ulcérations à fond grisâtre au niveau de la grande courbure près du pylore. Reins congestionnés; foie et surrénales normaux.

Métaxylène.

Cobaye LXXXVII, 290 gr.

11 h. 03'. Injection de 0,6 c.c. de métaxylène pur, soit 2 c.c. par kilogr.; l'animal saute et se remue beaucoup immédiatement après l'injection; mais ces mouvements disparaissent bientôt.

11 h. 10'. Temp. 37°1.

11 h. 50'. Temp. inférieure à 33°; animal absorbé, poil hérissé.

Mort à 2 h. 30'. Survie 3 h. 30'.

Autopsie : péritoine congestionné avec quelques suffusions sanguines sur la paroi postérieure. Foie pâle et anémié en certains endroits, mais la coupe montre que cet état ne se prolonge pas dans la profondeur. Reins marbrés, violacés avec des parties décolorées. Rate marbrée. Pancréas, surrénales, un peu de congestion. Estomac normal.



Cobaye LXXXVIII, 680 gr.

10 h. 58'. Injection de 1,2 c.c. de métaxylène pur, soit 1,76 c.c. par kilogr.

11 h. 10'. Animal absorbé, immobile.

1 h. 30'. L'animal est tombé de la table pendant qu'on était absent du laboratoire.

3 h. 30'. Mort. Survie de 4 h. 30.

Autopsie : au point d'injection sur le péritoine pariétal, ecchymoses multiples, se continuant dans le flanc gauche. Anses intestinales rouges; dépôts blanchâtres, épais, sous forme de petites masses séparées (fibrine ?); un peu de liquide légèrement teinté dans le péritoine. Foie normal. Reins marbrés avec points ecchymotiques. Pancréas congestionné. Muqueuse du duodénum très congestionnée avec exsudats blanchâtres.

Cobaye LXXXIX, 665 gr.

10 h. 25'. Injection de 1,1 c.c. de métaxylène, soit 1,65 c.c. par kilogr.

1 h. 30'. Temp. 32°.

4 h. 45'. Temp. 32°5; animal immobile, affaissé.

4 h. 45'. Temp 32°; même état.

Mort dans la nuit. Survie : plus de 7 h. 30'.

Autopsie : un peu de liquide teinté dans le péritoine; ecchymoses sur le péritoine pariétal. Intestin congestionné par places. Muqueuse de l'estomac : quelques ulcérations près du pylore. Reins congestionnés Surrénales : quelques taches ecchymotiques. Foie normal.

Cobaye XC, 640 gr.

11 h. 05'. Injection de 1,05 c.c. de métaxylène, soit 1,64 c.c. par kilogr.

11 h. 17'. Temp. 38°4.

11 h. 50'. Temp. 36°5; animal affaissé, immobile.

1 h. 15'. Temp. 34°.

Mort à 3 h. 50'. Survie 4 h. 45'.

Autopsie : liquide rougeâtre dans le péritoine; hémorragies dans l'épiploon et sur le foie; poumons blanchâtres. Foie normal; reins violacés; pancréas congestionné; surrénales blanchâtres. Muqueuse de l'estomac congestionnée, avec quelques exulcérations. Intestin grêle congestionné.

Cobaye XCI, 630 gr.

10 h. 50'. Injection de 1 c.c. de métaxylène, soit 1,58 par kilogr.

5 h. 10'. Temp. 38°8.

Survie : L'animal avorte le lendemain; le poids du fœtus est de 50 gr.; défalcation est faite de ces 50 gr. sur le poids initial, ce qui fait que la proportion au kilogramme se trouve de 1,58 gr.

MÉTAXYLÈNE DANS L'HUILE AU TIERS.

Cobaye XCII, 370 gr.

10 h. 05'. Injection de 0,8 c.c. d'huile au métaxylène au tiers, soit 0,71 de métaxylène par kilogr.

10 h. 08'. Temp. 38°6.

10 h. 25'. Temp. 37°. Pas de mouvements; l'animal paraît absorbé, en boule.

10 h. 45'. Temp. 38°8.

11 h. 30'. Temp. 37°7; animal immobile, en boule.
11 h. 55'. même état.
1 h. L'animal parait rétabli.
4 h. 30'. Temp. 38°2. Bon état.
Survie.

Cobaye XCIII, 530 gr.
10 h. 13'. Injection de 1,59 c.c. d'huile au métaxylène au tiers, soit 1 c.c. de métaxylène par kilogr.
10 h. 40'. Temp. 37°7; animal absorbé, en boule.
11 h. 30'. Temp. 34°3; même état.
12 h. 10'. Même état; de temps en temps quelques trémulations superficielles.
5 h. 15'. Temp. 38°. Bon état.
Survie. Amaigrissement.

Cobaye XCIV, 365 gr.
9 h. 56'. Injection de 1,6 c.c. d'huile au métaxylène au tiers, soit 1,5 c.c. de métaxylène par kilogr. Temp. 38°4.
5 h. Bon état. Temp. 38°7.
Survie. Amaigrissement.

Cobaye XCV, 475 gr.
10 h. 01'. Injection de 2,8 c.c. d'huile au métaxylène au tiers, soit 2 c.c. de métaxylène par kilogr. Temp. 37°9.
10 h. 45'. Temp. 35°3.
11 h. 30'. Temp. 34°1. Cobaye immobile; en boule; de temps en temps frissonnement léger de tout le corps.
12 h. Quelques frissonnements.
4 h. 40'. Temp. 34°7; animal en boule.
Survie. Amaigrissement.

Cobaye XCVI, 475 gr.
10 h. 12'. Injection de 3,2 c.c. d'huile au métaxylène au tiers, soit 2,25 c.c. de métaxylène par kilogr.
4 h. 30'. Temp. 35°7; animal immobile, absorbé.
Survie. Mort le troisième jour.

PARAXYLÈNE.

Cobaye XCVII, 540 gr.
10 h. 28'. Injection de 0,5 c.c. de paraxylène pur, soit 0,92 par kilogr.
4 h. 15'. Temp. 36°2.
6 h. Temp. 37°5.
Survie.

Cobaye XCVIII, 570 gr.
10 h. 31'. Injection de 0,7 c.c. de paraxylène pur, soit 1,22 c.c. par kilogr. Temp. 38°9.
11 h. 05'. Temp. 38°6.
11 h. 55'. Temp. 38°1.



5 h. 10'. Temp. 38°2; animal immobile, en boule.
6 h. 45'. Temp. 35°1.
Survie. Amaigrissement.

Cobaye XCIX, 325 gr.
10 h. Injection de 0,4 c.c., soit 1,23 c.c. par kilogr. Temp. 38°.
2 h. 49'. Temp. 36°4.
Mort dans la nuit.

Autopsie : estomac et intestins congestionnés. Muqueuse d'estomac : taches ecchymotiques brunâtres. Foie normal. Reins, pancréas congestionnés.

Cobaye C, 630 gr.
11 h. 08'. Injection de 0,8 c.c. de paraxylène, soit 1,26 c.c. par kilogr.
11 h. 23'. Temp. 39°. Bon état; animal vif, bien portant.
11 h. 53'. Temp. 39°. Bon état; animal vif, bien portant.
1 h. 15'. Temp. 38°.
5 h. 20'. Temp. 37°5.
Survie. Amaigrissement.

Cobaye CI, 550 gr.
10 h. 31'. Temp. 38°7 avant l'injection (injection de 0,65 c.c. de paraxylène pur). L'animal fait quelques soubresauts immédiatement après l'injection, puis se calme.
10 h. 36'. On injecte de nouveau, 0,10 c.c., ce qui fait en tout 0,75 c.c., soit 1,36 c.c. par kilogr.
11 h. 35'. Temp. 36°; animal absorbé, immobile, poil hérissé.
2 h. 20'. Temp. 34°; animal couché sur le flanc.
Mort à 2 h. 24'. Survie 3 h. 50'.

Autopsie : forte odeur de paraxylène à l'ouverture du péritoine; ecchymoses nombreuses sur le péritoine pariétal. Anses intestinales congestionnées. Muqueuse d'estomac congestionnée, avec une fausse membrane opaline et blanchâtre. Muqueuse du duodénum congestionnée et boursouflée. Foie et reins normaux. Poumons anémiés.

Cobaye CII, 425 gr.
11 h. 08'. Injection de 0,6 c.c. de paraxylène, soit 1,41 par kilogr.
Mort à 3 h. 30'.

Autopsie : forte odeur de paraxylène à l'ouverture du ventre. Pas d'ecchymoses sur le péritoine. Rougeur de l'estomac et de l'intestin grêle : le gros intestin et l'appendice ont une teinte normale, mais les gros vaisseaux sont dilatés. Muqueuse de l'estomac : congestionnée, en quelques endroits aspect grisâtre. Muqueuse du duodénum : congestionnée avec piqueté blanchâtre. Muqueuse de l'intestin : congestionnée avec de temps en temps piqueté blanchâtre; ces phénomènes allant et diminuant vers le gros intestin. Reins et pancréas congestionnés.

B) DÉRIVÉS HYDROXYLÉS DISUBSTITUÉS.

Les trois dérivés hydroxylés disubstitués, *pyrocatéchine, résorcine, hydroquinone* ont une toxicité plus élevée que celle de *l'acide phénique*. La toxicité de la pyrocatéchine, dérivé *ortho*, est de 0,15 gr. par kilogramme, soit



0,00136 mol.-gr.; celle de la résorcine, dérivé *méta*, est de 0,30 gr., par kilogramme, soit 0,00272 mol.-gr.; enfin celle de l'hydroquinone, dérivé *para*, est de 0,20 gr. par kilogramme, soit 0,00181 mol.-gr.; et nous avons vu que les doses immédiatement toxiques pour l'acide phénique étaient de 0,30 gr. par kilogramme, soit 0,00319 mol.-gr.

Ces trois composés sont fortement convulsivants; ici comme pour l'acide phénique, les convulsions apparaissent de bonne heure, une demi minute à une minute et demie après l'injection; avec les doses inférieures à la dose toxique, elles peuvent ne se montrer qu'après 3 ou 4 minutes; elles sont alors moins intenses. Ces convulsions ont le même caractère que celles que détermine l'acide phénique. Elles durent toujours un temps limité, une demi heure, une heure, une heure vingt; nous ne les avons vues qu'une fois se prolonger pendant près de deux heures. Ici comme pour l'acide phénique, les convulsions font partie intégrante du tableau de l'intoxication, elles existent dans les cas qui guérissent comme dans les cas mortels, et même aux doses notablement inférieures à la dose toxique.

L'hypotonie musculaire accompagne toujours le tremblement et est constamment très marquée; le corps de l'animal devient complètement flasque. Ce n'est pas là pourtant un symptôme qui comprend un pronostic fatal; l'animal intoxiqué, dont l'atonie a été complète, peut quelquefois guérir; cette atonie disparaît en même temps que se dissipent les autres symptômes de l'intoxication.

L'hypothermie est aussi constante; nous avons vu la température tomber à 32°5 à la fin d'une crise déterminée par la résorcine et ayant duré plus de deux heures; l'animal guérit. Une autre fois, après plus d'une heure de convulsions, le thermomètre marquait 35,5°.

Avec les faibles doses, on peut voir une action diurétique se produire; c'est ainsi qu'un cobaye ayant reçu une dose de résorcine inférieure à la dose mortelle eut une première miction abondante huit minutes après l'injection, et une autre vingt minutes plus tard. Ce cobaye (CXIV) n'eut pas de crise convulsive, ni d'hypothermie, tandis qu'un autre cobaye d'un poids supérieur (CXIII), qui reçut une quantité du produit égal, par rapport à son poids, n'eut pas de miction, et fit une crise convulsive, avec hypothermie; il survécut d'ailleurs également. Cette action sur les reins apparait donc comme éminemment favorable.

Enfin l'autopsie nous a montré dans les cas mortels de la congestion des viscères; une fois avec la pyrocatéchine nous avons noté une hémorragie dans une capsule surrénale.

L'action de ces dérivés est donc comparable de tous points à celle



de l'acide phénique; nous n'insisterons pas sur l'absence de causticité qui, du reste, est abolie quand on injecte l'acide phénique en solution huileuse; en dehors de cette propriété spéciale au dérivé hydroxylé monosubstitué, toutes les autres actions sont identiques. Avec les dérivés disubstitués, nous retrouvons les mêmes résultats constants que donnait l'acide phénique; la dose toxique est toujours la même; on peut la déterminer avec exactitude. Il n'y a pas ici ces résultats imprévus, contradictoires, que fournissent l'étude de dérivés hydrocarburés et du benzène lui-même. Avec les doses inférieures à celle que nous indiquons, jamais la mort n'a été observée; avec les doses supérieures, elle survient en un temps plus court. Il y a proportionnalité exacte entre la quantité injectée et l'intensité des phénomènes observés. On peut admettre pour expliquer ce fait que ces corps injectés en solution dans la soude sont absorbés plus facilement et plus rapidement que les dérivés hydrocarburés introduits dans le péritoine à l'état pur.

Ils diffèrent de l'acide phénique par une toxicité plus grande; le second radical OH est donc venu ici renforcer l'action du premier, et augmenter encore la toxicité du noyau. Mais l'action de cette seconde substitution n'est pas la même dans les trois cas; le dérivé *méta*, la résorcine, est le moins toxique et sa toxicité se rapproche de celle de l'acide phénique; le dérivé *para* l'est davantage, et l'*ortho*, la pyrocatéchine, a une toxicité moléculaire deux fois plus grande que la résorcine. Ainsi il suffit d'un simple changement de place d'un radical OH dans la molécule pour faire varier la toxicité du simple au double.

Protocoles des expériences faites avec les dérivés hydroxylés disubstitués.

1° PYROCATÉCHINE.

Cobaye CIII, 640 gr.

4 h. 54'. Injection de 1,6 c.c. d'une solution de pyrocatéchine à 10 %, soit 0,25 gr. par kilogr.

Au bout d'une demie minute crise convulsive généralisée.

Mort à 6 heures.

Cobaye CIV, 460 gr.

4 h. 23'. Injectien de 1 c.c. de la solution de pyrocatéchine, soit 0,20 gr. par kilogr.

4 h. 24'. Excitation très marquée avec cris.

4 h. 24' 30''. Crise convulsive généralisée, l'animal tombe sur le côté.

5 h. 20'. Émission d'urines qui, examinées, contiennent une trace de pyrocatéchine; les convulsions continuent. Abolition complète du tonus musculaire.

Mort à 5 h. 43'.

Autopsie : congestion des viscères; hémorragie dans une capsule surrénale.

Cobaye CV, 530 gr.

4 h. 23′ 30″. Injection de 0,8 c.c. de la solution, soit 0,15 gr. par kilogr.

4 h. 24′. Tremblement.

4 h. 24′ 40″. Crise convulsive généralisée; mouvements extrêmement rapides; il y a des mouvements qui secouent le membre dans sa totalité et, dans l'intervalle des grands mouvements, il y en a une série d'autres d'une amplitude moindre.

5 h. Atonie musculaire complète; mouvements moins intenses.

5 h. 40′. Mouvements à peine marqués; atonie complète.

5 h. 44′. Mort.

Autopsie : congestion des reins; surrénales normales.

Cobaye CVI, 600 gr.

5 h. 25′ 30″. Injection de 0,6 c.c. de la solution, soit 0,10 gr. par kilogr.

5 h. 26′ 30″. Tremblement.

5 h. 27′. Grande crise convulsive; l'animal tombe sur le côté; mouvements très rapides.

6 h. Les mouvements continuent mais leur amplitude et leur rapidité sont moins grandes.

6 h. 25′. Mouvements très rares, peu amples; mais l'animal ne peut encore se tenir sur ses pattes; il tombe quand il essaye de marcher.

6 h. 30′. L'animal peut rester debout; encore quelques mouvements surtout au niveau du tronc.

6 h. 45′. Animal absorbé; maladroit dans la marche; encore quelques petits mouvements.

Le lendemain bon état. Mort au bout de 4 jours de péritonite septique.

Cobaye CVII, 430 gr.

4 h. 34′ 30″. Injection de 0,45 c.c. de la solution, soit 0,10 gr. de pyrocatéchine par kilogr.

4 h. 35′. Tremblement.

4 h. 35′ 30″. Grande crise convulsive; l'animal tombe sur le côté; mouvements très rapides.

5 h. 34′. Les mouvements sont diminués d'amplitude et de rapidité.

5 h. 37′. L'animal cherche à se relever et y parvient avec peine.

5 h. 45′. L'animal peut rester debout; encore quelques petits mouvements musculaires. Temp. 35°5.

6 h. 10.′ Temp. 36°5. Tout mouvement a disparu. Crise de 1 h. 10′ de durée environ.

Survie sans amaigrissement.

2° Résorcine.

Cobaye CVIII, 760 gr.

10 h. 51′. Injection de 4,30 c.c. d'une solution de résorcine à 10 %, soit 0,60 gr. par kilogr.

10 h. 53′ 30″. Crise de convulsions généralisées.

11 h. 09′. Les mouvements sont moins intenses, mais toujours généralisés; la pupille ne réagit plus au contact.



11 h. 20'. Mouvements à peine marqués.

11 h. 23' 30". Mort. Survie 32'.

Autopsie : congestion des différents viscères; pas d'exsudat péritonéal.

Cobaye CIX, 645 gr.

4 h. 33'. Injection de 2,5 c.c. de la solution, soit 0,40 gr. par kilogr.

4 h. 36' 30". Crise convulsive généralisée.

4 h. 44'. Temp. 39°8. Même état.

5 h. 30'. Mort. Survie 57'.

Cobaye CX, 600 gr.

11 h. 03' 30". Injection de 1,8 c.c. de la solution de résorcine, soit 0,30 gr. par kilogr.

11 h. 05'. Légère trémulation qui va en augmentant.

11 h. 07' 30". Crise convulsive généralisée.

12 h. 33'. Convulsions continuent.

On trouve l'animal mort et froid en revenant au laboratoire à 2 h. 25'.

Cobaye CXI, 440 gr.

4 h. 29' 30". Injection de 1,3 c.c. de la solution, soit 0,30 gr. par kilogr.

4 h. 31'. Quelques mouvements.

4 h. 32'. Crise convulsive généralisée; mais le cobaye n'est pas tombé sur le côté; ses pattes sont allongées, le corps reposant sur la table.

4 h. 50'. Les mouvements sont toujours très intenses; l'animal est allongé d'avant en arrière.

5 h. 15'. Les mouvements sont un peu moins intenses; corps complètement mou et flasque.

5 h. 30'. Les mouvements ont beaucoup diminué; mais le cobaye reste flasque, aplati sur la table.

5 h. 40'. Mort. Survie 1 h. 10'.

Autopsie : Reins granités, blanchâtres; surrénales et foie normaux; pancréas congestionné.

Cobaye CXII, 560 gr.

4 h. 41'. Injection de 1,4 c.c. de la solution, soit 0,25 gr. par kilogr.

4 h. 43'. Le tremblement commence.

4 h. 45'. Trémulation généralisée.

4 h. 47'. Trémulation généralisée très intense; l'animal est affaissé sur la table, mais n'est pas tombé sur le côté.

5 h. 25'. Le tremblement diminue; la marche devient possible.

5 h. 37'. Quelques mouvements rares; l'animal va et vient sur la table.

5 h. 55'. Tout mouvement a disparu; mais l'animal se tient en boule et paraît abattu.

Durée de la crise 54'.

Survie. Amaigrissement.

Cobaye CXIII, 660 gr.

5 h. 12'. Injection de 1,3 c.c. de la solution, soit 0,20 gr. par kilogr.

5 h. 17' 30". Crise convulsive généralisée; l'animal tremblait déjà un peu auparavant



5 h. 50′. Fin de la crise, le cobaye se remet sur ses pattes; quelques secousses musculaires qui cessent bientôt. Pas d'émission d'urine pendant la crise. Durée de la crise 32′.

Survie. Amaigrissement. Mort un mois après.

Autopsie : reins pâles, avec marbrures violacées.

Cobaye CXIV, 380 gr.

4 h. 47′. Injection de 0,75 c.c. de la solution, soit 0,20 gr. par kilogr.

4 h. 50′. Légère trémulation.

4 h. 55′. Émission abondante d'urine. Pas de tremblement.

5 h. Temp. 38°3. Pas de tremblement.

5 h. 15′. Émission d'urine plus claire que la précédente et un peu moins abondante.

6 h. Temp. 38°2.

Survie; pas de crise convulsive. Les deux urines émises contiennent de la résorcine, la première en plus grande quantité que la seconde. On est en droit de penser que cette polyurie éliminatrice a empêché la production de la crise. Amaigrissement les jours suivants.

Cobaye CXV, 610 gr.

10 h. Injection de 1,5 c.c. de la solution, soit 0,245 gr. par kilogr.

10 h. 02′. Tremblement.

10 h. 03′ 30″. Grande crise convulsive, l'animal tombe une première fois et arrive à se relever, puis tombe de nouveau et reste sur le côté animé de mouvements intenses.

10 h. 06′. Les mouvements sont par moments extrêmement intenses, et la tête s'étend sur le tronc; puis ils diminuent légèrement et la tête tend à se fléchir entre les pattes antérieures.

11 h. Temp. 36°7; le bruit laryngé, qui existait depuis 10 h. 15′ et était devenu continuel depuis 10 h. 30′ jusqu'à 10 h. 50′ a cessé. Corps complètement flasque: atonie musculaire complète.

11 h. 45′. Les mouvements continuent, mais ont beaucoup diminué d'intensité.

11 h. 52′. Temp. 32°5; mouvements plus espacés, mais chacun assez violent.

11 h. 57′. L'animal fait un premier effort pour se relever sans y arriver; deuxième effort infructueux, une minute après; les mouvements sont espacés.

12 h. 05′. L'animal arrive à se relever, mais les pattes postérieures sont encore repliées sous le corps.

12 h. 10′. Temp. 33°; quelques mouvements espacés, peu amples.

Survie. Crise de 2 heures de durée. Amaigrissement les jours suivants.

3° Hydroquinone.

Cobaye CXVI, 590 gr.

4 h. 28′. Injection de 3 c.c. d'une solution d'hydroquinone à 5 %, soit 0,25 gr. par kilogr.

4 h. 30′. Tremblement.

4 h. 32′ Accès convulsif généralisé.

4 h. 55′. Mort. Survie : 27′.



Cobaye CXVII, 325 gr.

4 h. 44'. Injection de 1,3 c.c. de la solution, soit 0,20 gr. par kilogr

4 h. 45' 30''. Un peu d'agitation.

4 h. 46' 30''. Tremblement généralisé.

4 h. 47'. Grande crise convulsive ; animal aplati sur la table.

5 h. 50'. Les mouvements diminuent d'amplitude.

6 h. 04'. Mort. Survie 1 h. 20'.

Examen histologique : Reins : par endroits, protoplasma homogène, noyau clair parfois d'aspect vésiculeux, à peine visible en certaines cellules, les nucléoles seuls restant bien distincts, complètement disparu dans d'autres. Lambeaux protoplasmiques sans noyau.

Foie : lésions diffuses dans le lobule ; certaines cellules ont un noyau pâle ; à peine coloré ; parfois il manque complètement. Protoplasma homogène. En d'autres endroits, les cellules paraissent évidées ; on voit nettement le noyau et la périphérie de la cellule, mais la partie centrale, périnucléaire est claire ou contient seulement quelques grains colorés. Il semble que ce soit le premier degré de la tuméfaction transparente.

Cobaye CXVIII, 450 gr.

5 h. 10'. Injection de 1,15 c.c. de la solution, soit 0,15 gr. par kilogr.

5 h. 12'. Léger tremblement qui augmente et devient généralisé.

5 h. 14' 30''. Tremblement généralisé intense ; mais l'animal ne tombe pas sur le côté.

5 h. 35'. Les mouvements diminuent d'intensité.

5 h. 40'. Encore quelques contractions musculaires.

5 h. 46'. L'animal se met à marcher.

Survie : durée de la crise 44'. Mort trois jours après.

Examen histologique. Reins : tuméfaction de l'épithélium des tubes contournés ; dilatation des vaisseaux sanguins ; en certains points hémorragies ; en d'autres, nécrose épithéliale, restes de protoplasme vitreux, avec noyaux mal colorés. — Foie : quelques foyers au milieu du lobule où les cellules sont vitreuses, remplies de boules claires irrégulières. — Thyroïde : peu de vésicules colloïdes ; cellules épithéliales gonflées à aspect vitreux dans le tissu intervésiculaire.

Cobaye CXIX, 815 gr.

4 h. 44' 30''. Injection de 1,8 c.c. de la solution d'hydroquinone, soit 0,11 gr. par kilogr.

4 h. 46' 30''. Quelques mouvements.

4 h. 49'. Tremblement généralisé, mais l'animal reste debout.

5 h. 13'. Continuation des convulsions. Temp. 39°3.

5 h. 15'. Diminution des mouvements.

5 h. 25'. Quelques mouvements peu marqués.

5 h. 45'. Tout mouvement a disparu.

Survie. Amaigrissement.

C) Dérivés carboxylés disubstitués (acides phtaliques).

Les trois dérivés disubstitués carboxylés ont une toxicité, qui pour chacun d'eux est légèrement supérieure à celle du dérivé carboxylé monosubstitué. La dose toxique de l'acide benzoïque par kilogramme d'animal

est de 1,4 gr., soit 0,0114 mol.-gr.; celle de l'acide orthophtalique qui est des trois isomères le moins toxique est de 1,76 gr., soit 0,0106 mol.-gr.; celle de l'acide métaphtalique est notablement plus forte et atteint 1,30 gr., soit 0,0077 mol.-gr.; et celle de l'acide paraphtalique est de 1,60 gr., soit 0,0096 mol.-gr.

L'injection de ces dérivés, à l'état de sels de soude, ne provoque que de l'hypothermie; dans un cas le thermomètre marquait 34°5 vingt deux minutes après l'injection, et la mort n'arrive que 8 heures plus tard avec une température de 27°. Avec les doses inférieures à la dose mortelle, le thermomètre s'abaisse encore à 35° ou même 33°, pour remonter ensuite lentement; plus de 6 heures après l'injection, il peut n'être encore qu'à 36°.

On n'observe avec les acides phtaliques ni convulsions, ni tremblement, ni hypotonie musculaire. Pourtant avec un premier échantillon d'acide orthophtallique (sans doute insuffisamment purifié), nous avons observé dans deux cas une crise convulsive tardive; mais un autre échantillon chimiquement pur, du même acide et ceux des deux autres isomères ne déterminèrent ni tremblement ni agitation musculaire.

Quelques minutes après l'injection, l'animal se met en boule; il se tient immobile, le poil hérissé; si la dose est suffisante, la mort arrive lentement en 3 à 5 heures, et même en 8 heures; avec les doses plus élevées, elle survient en deux heures ou deux heures et demie.

Les lésions constatées à l'autopsie sont plus intenses que celles observées avec l'acide benzoïque. Les muqueuses de l'estomac et de l'intestin sont congestionnées; parfois la muqueuse gastrique présente des ulcérations superficielles au niveau de la grande courbure. Dans d'autres cas c'est le cœcum qui est le plus profondément atteint; sa muqueuse présente un aspect véritablement ecchymotique; on peut y trouver des ulcérations ou des placards noirâtres d'aspect gangréneux. Enfin plus rarement les lésions sont plus marquées au niveau de l'intestin grêle. L'aspect des reins est variable; tantôt congestionnés ils sont souvent d'apparence normale.

Ces trois dérivés sont donc plus actifs que l'acide benzoïque; un seul d'entre eux a une toxicité légèrement supérieure à celle du benzène, les deux autres sont moins toxiques. L'addition d'un second radical COOH n'a pas augmenté l'effet atténuant qu'avait produit la première substitution, vis-à-vis de l'action toxique du noyau benzène et dans le cas de l'acide méta-phtalique la toxicité est la même que pour le benzène.

Si nous comparons la toxicité des trois acides phtalliques suivant la

position des substitutions, nous voyons qu'on doit les classer de la façon suivante, d'après l'ordre décroissant de leur toxicité : *méta, para, ortho.*

Protocoles des expériences faites avec les acides phtaliques.

ACIDE ORTHOPHTALIQUE.

Cobaye CXX, 595 gr.

10 h. 46'. Injection de 5,9 c.c. de solution d'acide orthophtalique à 10 % dans la soude; soit 1 gr. par kilogr.
11 h. Animal immobile, en boule.
11 h. 10'. L'animal paraît mieux et se remue.
Survie. Amaigrissement.

Cobaye CXXI, 540 gr.

10 h. 20'. Injection de 7 c.c. de la solution, soit 1,3 gr. par kilogr.
10 h. 44'. Animal immobile, poil hérissé; éternuments répétés.
10 h. 54'. Emission d'urines laiteuses et jaunâtres ; 46 respirations par minute; animal en boule.
11 h. 08'. Emission d'urines claires, légèrement jaunâtres.
11 h. 17'. L'animal progresse sur la table; se met en boule quand il s'arrête. Respirations: 66.
Survie. Amaigrissement.

Cobaye CXXII, 315 gr.

10 h. 27'. Injection de 4,09 c.c. de la solution, soit 1,3 gr. par kilogr.
10 h. 32'. Température 37°75.
10 h. 48'. Miction; puis le cobaye reste immobile, en boule.
11 h. 10'. Température 35°8.
11 h. 25'. Même état ; respirations : 68.
2 h. L'animal est toujours en boule.
Survie.

Cobaye CXXIII, 315 gr.

10 h. 29'. Injection de 4,4 c.c. de la solution, soit 1,4 gr. par kilogr.
10 h. 35'. Température 38°7.
10 h. 40'. Respiration ralentie; mouvements saccadés de la tête et du cou.
10 h. 56'. Trémulations dans tout le corps.
10 h. 58'. Convulsions généralisées; l'animal tombe sur le côté.
11 h. 01'. Continuation des convulsions ; mouvements convulsifs des yeux.
11 h. 06'. Température 36°1 ; l'animal s'est redressé, mais les convulsions persistent.
11 h. 12'. Mort. Survie 43'.
Autopsie : Beaucoup de liquide dans le péritoine.

Cobaye CXXIV, 540 gr.

10 h. 19'. Injection de 8,1 c.c. de la solution, soit 1,5 gr. par kilogr.
10 h. 35'. Animal immobile, en boule; respirations saccadées : 88 par minute; éternuments, hoquet.
11 h. Agitation ; mouvements saccadés de la tête.

11 h. 15'. L'animal tombe sur le côté; quelques mouvements convulsifs des pattes, surtout des antérieures.

11 h. 25'. De temps en temps crise convulsive généralisée.

11 h. 35'. Mort. Survie 1 h. 16'.

Autopsie : Beaucoup de liquide dans le péritoine. Pas de l'hémorragie.

Nouvelle série

Cobaye CXXV, 390 gr.

11 h. 05'. Injection de 5 c.c. de la solution, soit 1,3 gr. par kilogr.

11 h. 38'. Température 33°5.

5 h. 35'. Température 38°5. Bon état.

Survie.

Cobaye CXXVI, 645 gr.

11 h. 05'. Injection de 9 c.c. de la solution, soit 1,4 gr. par kilogr.

11 h. 32'. Température 34°8; l'animal est en boule depuis un quart d'heure environ.

11 h. 53'. Température 33°8.

5 h. 40'. Température 38°6. Bon état.

Survie.

Cobaye CXXVII, 530 gr.

11 h. 23' 5''. Injection de 7,4 c.c. de la solution, soit 1,4 gr. par kilogr.

12 h. 01'. Animal très agité; température 38°.

6 h. Température 38°4.

Survie.

Cobaye CXXVIII, 545 gr.

11 h. 23'. Injection de 8,1 c.c de la solution, soit 1,48 gr. par kilogr.

11 h. 59'. Température 35°; animal immobile, poil hérissé.

6 h. Température 39°1.

Survie; mort secondairement au bout de 3 semaines.

Cobaye CXXIX, 500 gr.

11 h. 05'. Injection de 7,5 c.c. de la solution, soit 1,5 gr. par kilogr.

11 h. 35'. Température 35°5.

4 h. 53'. Température 36°5.

Survie.

Cobaye CXXX, 600 gr.

11 h. 07'. Injection de 9,5 c.c. de la solution, soit 1,58 gr. par kilogr.

5 h. 50'. Température 37°.

Survie.

Cobaye CXXXI, 445 gr.

11 h. 08'. Injection de 7,2 c.c. de la solution, soit 1,61 gr. par kilogr.

11 h. 37'. Temp. 33°.

4 h. 55'. Temp. 36°.

Survie. Amaigrissement. Mort 3 jours après; pas de lésions intestinales.

Cobaye CXXXII, 490 gr.

11 h. 09'. Injection de 8,3 c.c., soit 1,7 gr. par kilogr.
5 h. 32'. Temp. 36°.
Survie.

Cobaye CXXXIII, 510 gr.

11 h. 50'. Injection de 9 c.c. de la solution, soit 1,76 gr. par kilogr.
Mort à 2 heures. Survie 2 heures environ.
Autopsie : lésions disséminées de l'estomac, du cœcum, du gros intestin.

Cobaye CXXXIV, 460 gr.

11 h. 54'. Injection de 9 c.c. de la solution, soit 1,95 gr. par kilogr.
2 h. Mort.
Autopsie : Lésions disséminées de l'estomac, du cœcum, du gros intestin.

Cobaye CXXXV, 475 gr.

11 h. 54'. Injection de 9,5 c.c., soit 2 gr. par kilogr.
Mort à 2 heures en revenant au laboratoire.
Autopsie : Cœcum complètement ecchymotique.

ACIDE MÉTAPHTALIQUE.

Cobaye CXXXVI, 360 gr.

10 h. 14'. Injection de 5,4 c.c. de solution d'acide paraphtalique à 10 °/o dans la soude, soit 1,5 gr. par kilogr.
Survie. Amaigrissement.

Cobaye CXXXVII, 480 gr.

10 h. 48'. Injection de 9 c.c. de la solution, soit 2 gr. par kilogr.
Survie. Amaigrissement.

Cobaye CXXXVIII, 325 gr.

10 h. 45'. Injection de 7,3 c.c. de la solution, soit 2,25 par kilogr.
Mort à 1 heure.
Autopsie : Muqueuse stomacale congestionnée, non ulcérée ; intestin rouge.

Cobaye CXXXIX, 355 gr.

11 h. 10'. Injection de 8,6 c.c. de la solution, soit 2,45 gr. par kilogr.
12 h. 20'. Animal immobile. Temp. 32°.
Mort à 3 heures.
Autopsie : Muqueuse de l'estomac congestionnée le long de la grande courbure ; muqueuse du gros intestin très congestionnée, quelques hémorragies sur celle de l'intestin grêle. Foie : grisâtre. Reins : normaux.

Cobaye CXL, 460 gr.

10 h. 31'. Injection de 4,8 c.c. d'une solution à 20 °/o de métaphtalate de soude cristallisée, soit 2,08 gr. par kilogr.
Mort à 1 heure en revenant au laboratoire.
Autopsie : Aspect ecchymotique de la muqueuse du gros intestin. Estomac sain.

Cobaye CXLI, 475 gr.

10 h. 38'. Injection de 9,9 c.c. d'une solution de métaphtalate de soude cristallisée à 10 %, soit 2,09 par kilogr.

Mort à 1 1/2 heure.

Autopsie : Beaucoup de liquide dans le péritoine ; quelques lésions ecchymotiques sur le cœcum et le gros intestin. Estomac sain.

Cobaye CXLII, 380 gr.

11 h. 10'. Injection de 8,35 c.c. d'une solution d'acide métaphtalique à 10 % dans la soude, soit 2,2 gr. par kilogr.

Mort à 1 1/2 heure

Autopsie : Ulcérations de la muqueuse de l'estomac, le long de la grande courbure ; sur le gros intestin quelques ulcérations parallèles aux artères. Quelques ulcérations aussi dans l'intestin grêle.

Nouvelle série; expériences faites avec un nouvel échantillon purifié.

Cobaye CXLIII, 550 gr.

11 h. 45'. Injection de 8,5 c c. d'une solution de l'acide métaphtalique à 10 % dans la soude, soit 1,54 gr. par kilogr.

Mort à 3 h. 45'. Survie 4 h.

Autopsie : Congestion et ulcérations de la muqueuse de l'estomac ; congestion de la muqueuse de l'intestin grêle au niveau de quelques anses.

Cobaye CXLIV, 545 gr.

11 h. 22'. Injection de 8,2 c.c. de la solution, soit 1,5 gr. par kilogr.

11 h 40'. Temp. 35°5.

Mort à 3 1/2 h. Survie 4 h. 8'.

Autopsie : lésions surtout marquées au niveau de l'intestin grêle ; l'estomac et le cœcum sont peu atteints.

Cobaye CXLV, 545 gr.

11 h. 24'. Injection de 7,1 c.c., soit 1,3 gr. par kilogr.

11 h. 45'. Temp. 35°2.

Mort à 4 1/2 h.

Autopsie : lésions surtout marquées au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle ; l'estomac et le cœcum sont peu atteints.

Cobaye CXLVI, 500 gr.

12 h. Injection de 6,5 c.c. de la solution, soit 1,3 gr. par kilogr.

4 h. 45'. Température 22°5 ; animal complètement affaissé, mourant.

Mort à 5 h. 45'. Survie 5 h. 45'.

Autopsie : Congestion et quelques érosions hémorragiques de la muqueuse de l'estomac, près de la grande courbure. Congestion d'une anse de l'intestin grêle où la muqueuse est ecchymotique. Poumons congestionnés.

Cobaye CXLVII, 585 gr.

11 h. 50'. Injection de 7 c.c. de la solution, soit 1,2 gr. par kilogr.

4 h. 50'. Température 38°1.

Mort le lendemain.



Autopsie : Péritonite périhépatique avec exsudats ; foie marbré. Quelques érosions hémorragiques de la muqueuse de l'estomac le long de la grande courbure. Pas de perforation intestinale, ni stomacale appréciable.

Cobaye CXLVIII, 690 gr.

11 h. 18'. Injection de 8,3 c.c. de la solution, soit 1,2 gr. par kilogr.

5 h. 30'. Température 38°5.

Survie. Amaigrissement.

Cobaye CIL, 445 gr.

11 h. 20'. Injection de 5 c.c. de la solution, soit 1,1 gr. par kilogr.

5 h. 40'. Température 38°4.

Survie.

Cobaye CL, 335 gr.

11 h. 21'. Injection de 3,4 c.c. de la solution, soit 1 gr. par kilogr.

5 h. 30'. Température 37°8.

Survie.

ACIDE PARAPHTALIQUE.

Cobaye CLI, 310 gr.

11 h. Injection de 10 c.c. d'une solution à 5 °/o d'acide paraphtalique dans la soude, soit 1,60 gr. par kilogr.

L'animal se met en boule, poil hérissé ; respiration haletante.

Mort dans la nuit, donc en moins de 20 heures.

Autopsie : Assez grande quantité de liquide clair dans le péritoine ; surrénales, foie, thyroide, poumons congestionnés ; reins blanchâtres.

Cobaye CLII, 320 gr.

11 h. Injection de 9,6 c.c. de la solution, soit 1,50 gr. par kilogr.

11 h. 05'. L'animal est immobile, respiration difficile.

11 h. 30'. Bon état.

Mort le lendemain à 10 h. du matin. Survie 23 heures.

Cobaye CLIII, 230 gr.

10 h. 45'. Injection de 6,44 c.c. de la solution, soit 1,4 gr. par kilogr.

Survie. Amaigrissement.

Cobaye CLIV, 265 gr.

10 h. 55'. Injection de 6,36 c.c. de la solution, soit 1,2 gr. par kilogr.

Survie. Mort après 5 jours ; reins marbrés, foie normal.

Nouvelle série.

Cobaye CLV, 460 gr.

11 h. 50'. Injection de 18,5 c.c. d'une solution à 5 °/o, soit 2 gr. par kilogr.

Mort à 1 heure en revenant au laboratoire.

Autopsie : Estomac congestionné, ecchymoses sur la muqueuse ; ulcérations en points arrondis sur l'intestin grêle ; ecchymoses diffuses sur la muqueuse du cœcum ; reins congestionnés.

Cobaye CLVI, 510 gr.

11 h. 55'. Injection de 15,5 c.c. de la solution, soit 1,5 gr. par kilogr.

4 h. 55'. Température 31°; animal immobile, poil hérissé.

6 h. 30'. Température 31°; l'animal est couché sur le flanc.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Muqueuse de l'estomac congestionnée, mais non ulcérée ; muqueuse du cæcum ecchymotique par place ; de même large plaque noirâtre ecchymotique au début du gros intestin. Reins congestionnés.

Cobaye CLVII, 560 gr.

11 h. 58'. Injection de 15 c.c. de la solution, soit 1,3 gr. par kilogr.

5 h. Température 31°; animal immobile, poil hérissé.

6 h. 20', Température 32°5.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Muqueuse de l'estomac congestionnée, non ulcérée; muqueuse du cæcum ecchymotique avec grande plaque noirâtre. Reins congestionnés.

Cobaye CLVIII, 360 gr.

5 h. 45'. Injection de 9,3 c.c. de la solution, soit 1,3 gr. par kilogr.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Lésions très marquées sur le cæcum.

Cobaye CLIX, 375 gr.

5 h. 46'. Injection de 9 c.c. de la solution, soit 1,2 gr. par kilogr.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Lésions hémorragiques du cæcum.

Cobaye CLX, 400 gr.

10 h. 45'. Injection de 9 c.c., soit 1,12 gr. par kilogr.

11 h. 45'. Animal complètement affaissé.

Mort à 1 heure. Survie 2 h. 15'.

Autopsie : Lésions hémorragiques de la muqueuse de l'estomac et de celle du cæcum. Reins pâles. Foie violacé.

Cobaye CLXI, 425 gr.

10 h. 45'. Injection de 8,5 c.c. de la solution, soit 1 gr. par kilogr.

11 h. 44'. Temp. 31°5.

Mort à 3 heures. Survie 4 h. 15'.

Autopsie : Lésions surtout marquées au niveau de la muqueuse de l'estomac et du cæcum, moins intenses sur le reste de l'intestin. Reins pâles; foie violacé.

Cobaye CLXII, 410 gr.

11 h. 37'. Injection de 8 c.c. de la solution, soit 1,02 gr. par kilogr.

11 h. 55'. Temp. 35°2.

Mort à 2 heures. Survie 2 h. 30'.

Autopsie : Épanchement péritonéal légèrement teinté de sang. Muqueuse de l'estomac ecchymotique; congestion de l'intestin.



Cobaye CLXIII, 455 gr.

11 h. 35'. Injection de 6,5 c.c. de la solution, soit 0,714 gr. par kilogr.

11 h. 32'. Temp. 33°.

Mort à 3 heures. Survie 3 h. 30'.

Autopsie : Épanchement hémorragique dans le péritoine avec caillots dans le grand épiploon. Ulcérations de la muqueuse de l'estomac. Rougeur ecchymotique de la muqueuse du gros intestin.

Cobaye CLXIV, 370 gr.

11 h. 02'. Injection de 3,7 c.c., soit 0,5 gr. par kilogr.

5 h. 30'. Temp. 38°5.

Survie.

Cobaye CLXV, 400 gr.

10 h. 58'. Injection de 5,5 c c., soit 0,68 par kilogr.

5 h. 20'. Temp. 38°2.

Survie.

Cobaye CLXVI, 640 gr.

11 h. Injection de 12,8 c.c., soit 1 gr. par kilogr. (ces trois derniers cobayes injectés le même jour avec la même solution).

5 h. 15'. Temp. 39°2.

Survie.

Cobaye CLXVII, 265 gr.

10 h. 54'. Injection de 6,3 de la solution, soit 1,2 gr. par kilogr.

11 h. 23'. Temp. 31°.

6 h. 05'. Temp. 34°; animal en boule.

Mort dans la nuit.

Autopsie : pas de lésions à l'estomac, à l'intestin ni au cœcum sauf un petit point congestionné.

Cobaye CLXVIII, 660 gr.

10 h. 59'. Injection de 17,1 c.c., soit 1,3 gr. par kilogr.

11 h. 25'. Temp. 37°2.

11 h. 46'. Temp. 36°5.

6 h. 10'. Temp. 38°5.

Survie.

Cobaye CLXIX, 445 gr.

11 h. 03'. Injection de 13,35 c.c., soit 1,5 gr. par kilogr.

11 h. 21'. Temp. 37°1.

11 h. 43'. Temp. 36°5.

6 h. 18'. Temp. 38°5.

Survie. Amaigrissement.

Cobaye CLXX, 730 gr.

11 h. 08'. Injection de 23,36 c.c., soit 1,6 gr. par kilogr.

11 h. 30'. Temp. 34°5.
6 h. 25'. Temp. 27°; poil hérissé.
Mort dans la nuit.

Autopsie : Ulcérations de la muqueuse de l'estomac; congestion de la région pylorique. Congestion d'une partie de l'intestin grêle. Cæcum presque entièrement sain.

DÉRIVÉS DISUBSTITUÉS A DEUX SUBSTITUTIONS DIFFÉRENTES.

A) *Deux radicaux hydrocarburés.*

Paracymène $[C_6H_4(\underset{1.}{CH_3})(\underset{4.}{C_3H_7})]$. Le paracymène est un dérivé disubstitués dans lequel les deux substitutions sont formées par des radicaux hydrocarburés, le radical *méthyl* CH_3, et le radical *propyl* C_3H_7. La toxicité est faible; elle est en effet de 2,5 c.c., soit 2,162 gr., soit 0,01613 mol.-gr. par kilogramme d'animal. La mort arrive lentement, en six heures et demie dans un cas, sans que l'animal présente de convulsions, ni d'agitation musculaire. Le seul phénomène observé est l'hypothermie; la température s'abaisse à 33°, 30°5, 29°, même assez longtemps avant la mort. Avec les doses plus faibles, même quand l'animal guérit, l'abaissement de la température rectale peut atteindre 35° ou 34°. L'action de ce corps n'est pas absolument constante; nous avons observé la mort d'un cobaye avec une dose notablement inférieure à la dose mortelle; dans ce cas, la survie fut de 25 heures; et la température trois quarts d'heure avant la mort était de 25°2.

A l'autopsie le péritoine est congestionné et présente parfois des ecchymoses sur son feuillet pariétal; l'estomac et l'intestin sont de même congestionnés; la muqueuse gastrique est rouge; elle ne présentait d'ulcérations que dans un seul cas.

Le paracymène est moins toxique que le benzène que les dérivés mono-substitués, et même que les xylènes, dérivés disubstitués. La toxicité moléculaire de l'orthoxylène est cependant légèrement inférieure.

Protocoles des expériences faites avec le paracymène.

Cobaye CLXXI, 320 gr.
10 h. 55'. Injection de 0,45 c.c. de paracymène, soit 1,4 c.c. par kilogr.
11 h. 15'. Temp. 38°6.
4 h. 30'. Temp. 37°4 ; animal en boule; poil hérissé.
Survie.

Cobaye CLXXII, 390 gr.
10 h. 06'. Injection de 0.7 c.c. de paracymène, soit 1,79 c.c. par kilogr.
4 h. 50'. Temp. 36°4.



6 h. 20'. Temp. 35°2.

Mort le lendemain à 11 heures du matin ; à 10 h. 1/4 sa température était de 25°2.

Survie 25 heures.

Autopsie : Péritoine un peu congestionné; reins congestionnés; pas de congestion de la muqueuse stomacale, mais ulcération près de la grande courbure.

Cobaye CLXXIV, 510 gr.

10 h. 12'. Injection de 1 c.c., soit 2 c.c. par kilogr.

6 h. 25'. Temp. 38°.

Survie. Amaigrissement.

Cobaye CLXXV, 450 gr.

11 h. 55'. Injection de 1 c.c., soit 2,2 c.c. par kilogr.

6 h. Temp. 34°: animal immobile, en boule.

Survie. Amaigrissement.

Cobaye CLXXVI, 510 gr.

11 h. 30'. Injection de 1,25 c.c., soit 2,5 c.c. par kilogr.

6 h. 10'. Temp. 29°.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Péritoine non altéré; estomac et intestin sains; foie : fines granulations grises.

Cobaye CLXXVII, 360 gr.

9 h. 45'. Injection de 0,9 c.c., soit 2,5 c.c. par kilogr.

Mort à 4 h. 15'. Survie 6 h. 30'.

Autopsie : Intestin congestionné; muqueuse de l'estomac congestionnée, sans être ulcérée. Foie, reins congestionnés.

Cobaye CLXXVIII, 520 gr.

9 h. 48'. Injection de 1,4 c.c., soit 2,7 c.c. par kilogr.

4 h. 40'. Temp. 33°5.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Quelques ecchymoses dans le gros intestin ; muqueuse de l'estomac peu congestionnée avec placards jaunâtres.

Cobaye CLXXIX, 440 gr.

11 h. 30'. Injection de 1,3 c.c., soit 2,95 c.c. par kilogr.

6 h. 10'. Temp. 30°5.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Estomac congestionné sans ulcérations; intestin congestionné ; ecchymoses sur la muqueuse du gros intestin. Le foie présente un placard blanchâtre, comme brûlé par action directe du produit.

B) *Un radical hydrocarburé et un radical oxydrile.*

Crésols [$C_6H_4(CH_3)(OH)$]. Les trois crésols sont remarquablement toxiques; l'association d'un radical CH_3 et d'un radical hydroxyle constitue



une molécule plus toxique que toutes celles que nous avons étudiées jusqu'ici. En effet, si la toxicité de l'orthocrésol est de 0,36 gr., soit 0,0033 mol.-gr. par kilogramme d'animal, celle du métacrésol et celle du paracrésol sont l'une et l'autre égale à 0,10 gr., soit 0,000925 mol.-gr.; or, la toxicité de la pyrocatéchine, le corps le plus toxique de tous ceux que nous avons étudiés jusqu'ici, est seulement de 0,00136 mol.-gr.

Les phénomènes consécutifs à l'injection varient suivant la dose employée. Avec l'orthocrésol, la mort n'arrive que quand la dose injectée atteint 0,36 gr. par kilogramme d'animal; une minute et demie environ après l'injection dans le péritoine, le tremblement apparait; il est bientôt généralisé; tous les muscles sont agités de mouvements; l'animal tombe sur le côté en proie à une crise de convulsions cloniques intense. En même temps le corps est complètement flasque, et l'hypotonie musculaire est absolue. La température s'abaisse rapidement; dans un cas elle était à 37°1, treize minutes après l'injection, à 30°5, vingt trois minutes plus tard, à 28° enfin cinquante cinq minutes après l'injection et un quart d'heure avant la mort. La dose limite amène la mort en une heure dix minutes; les convulsions durent pendant tout le temps; elles diminuent pourtant d'intensité vers la quarantième minute après l'injection; mais une certaine agitation musculaire persiste jusqu'à la fin. Avec les doses supérieures la mort arrive plus rapidement, parfois en 35 minutes; les phénomènes sont les mêmes Si la quantité injectée est inférieure à 0,36 gr. par kilogramme, la crise convulsive est moins intense; on l'observe encore avec 0,34 gr. par kilogramme; avec 0,32 gr. il n'y a plus que quelques trémulations; les doses inférieures ne donnent aucun signe d'excitation musculaire. Deux fois nous avons observé des morts tardives; un cobaye qui avait reçu 0,34 gr. par kilogramme, mourut dans la nuit suivante, c'est-à dire plus de 8 heures après l'injection; un autre avec une dose correspondant à 0,25 gr. par kilogramme, mourut 30 heures après, mais dans ce cas il y avait une perforation du cœcum et de la péritonite.

L'autopsie permet de constater que le péritoine est congestionné; la muqueuse de l'estomac est rouge. Chez le cobaye qui mourut plus de 8 heures après l'injection, il y avait des ulcérations du cœcum; si une de ces ulcérations perfore la paroi, une péritonite peut se déclarer et entraîner la mort par mécanisme infectieux secondaire.

Avec le métacrésol et le paracrésol, les phénomènes sont un peu différents. Les doses toxiques de 0,10 gr. par kilogramme ne déterminent pas de crises convulsives; à peine constate-t-on un peu de tremblement; ce sont des secousses musculaires qui apparaissent tardivement, et durent



peu ; il n'y a pas non plus d'atonie musculaire. L'animal reste immobile, le poil hérissé ; la température s'abaisse lentement ; une demi heure après l'injection elle est encore parfois au-dessus de 39° ; puis elle s'abaisse à 36° ; la mort arrive lentement en 6 à 8 heures ou même davantage. C'est là un tableau qui rappelle assez exactement l'intoxication par le toluène. De même que pour le toluène, les phénomènes sont assez variables, la dose limite est difficile à préciser, et avec une même dose la survie est variable ; de 6 heures 10 minutes dans une expérience avec 0,10 gr. de paracrésol, elle fut dans une autre de 22 heures ; et pourtant ces deux cobayes étaient de poids identiques.

Si on injecte des doses supérieures, les phénomènes sont tout différents ; la crise convulsive apparaît ; elle est précoce, intense, et généralisée comme avec l'orthocrésol. L'hypotonie musculaire est complète ; la température tombe rapidement à 35° ; elle peut même dans ces cas descendre très bas, 28°, et même 24°5 un certain temps avant la mort. Dans ces cas il n'y a jamais d'ulcération de la muqueuse du tube digestif ; celle-ci est seulement congestionnée.

C'est là un tableau qui rappelle celui de l'intoxication par l'acide phénique ; même crise convulsive précoce et intense, même atonie musculaire complète ; même absence de lésions à l'autopsie. Il s'en éloigne pourtant par quelques caractères, et surtout par une survie plus prolongée atteignant deux et trois heures ou même davantage.

Parfois la crise convulsive ne dure pas tout le temps ; le tremblement s'arrête à un moment donné, l'animal se met en boule et ne meurt que beaucoup plus tard ; dans un cas nous l'avons vu être pris d'une nouvelle crise convulsive, après avoir triomphé de la première.

Avec les doses inférieures à la dose toxique, il n'est pas rare de voir des mictions abondantes se produire aussitôt après l'injection ; l'animal ne paraît pas incommodé, parfois même sa température ne s'abaisse pas, il a éliminé rapidement le poison.

Ainsi les deux radicaux CH_3 et OH réunis dans un molécule semblent additionner leurs effets sans les confondre. La toxicité est toujours augmentée ; elle est supérieure à celle de tous les dérivés hydrocarburés ou hydroxylés. Mais certains phénomènes comme les convulsions et l'hypotonie musculaire, qui ne sont pas favorisés par la présence du radical CH_3, n'apparaissent qu'à une dose relativement élevée, supérieure pour le métacrésol et le paracrésol à la dose toxique.

Protocoles des expériences faites avec les crésols.

ORTHOCRÉSOL.

Cobaye CLXXX, 375 gr.

10 h. 22′ 30″. Injection de 1,9 c.c. d'une solution d'orthocrésol au dixième avec quinze gouttes de soude pour 10 c.c. de solution, soit 0,50 gr. par kilogr.

10 h. 25′. Tremblement qui va en augmentant; l'animal tombe sur le côté.

10 h. 30′. Grande crise convulsive; corps complètement flasque. Temp. 36°3.

10 h. 50′. Temp. 30°5; les convulsions sont moins intenses.

11 h. 05′. Convulsions presque terminées.

11 h. 20′. Mort. Survie 58′; l'animal paraissait mort depuis déjà 5 minutes.

Autopsie : péritoine congestionné ; un fœtus assez gros dans l'utérus.

Cobaye CLXXXI, 330 gr.

10 h. 40′ 30″. Injection de 1,4 c.c. de la solution, soit 0,49 gr. par kilogr.

10 h. 42′. Tremblement; l'animal tombe sur le côté.

10 h. 46′. Temp. 37°. Grande crise convulsive.

11 h. Temp. 32°6; convulsions continuent.

11 h. 07′. Arrêt des convulsions et de la respiration.

11 h. 15′. Mort. Survie 35′.

Cobaye CLXXXII, 475 gr.

11 h. 05′. Injection de 1,7 c.c. de la solution, soit 0,36 gr. par kilogr.

11 h. 07′. Tremblement; bientôt l'animal tombe sur le côté; le corps est complètement flasque.

11 h. 18′. Temp. 37°1; les convulsions continuent.

11 h. 41′. Temp. 30°5; convulsions moins intenses.

12 h. Temp. 28°.

Mort à 12 h. 15′.

Autopsie : Un fœtus de 35 gr. dans le ventre. La muqueuse de l'estomac est un peu rouge. Pas d'ulcérations de l'intestin, mais dilatation des vaisseaux.

Cobaye CLXXXIII, 465 gr.

10 h. 54′. Injection de 1,55 c.c., soit 0,34 gr. par kilogr.

10 h. 57′. Tremblement qui devient bientôt généralisé; le cobaye s'affaise sur la table.

11 h. 19′. Temp. 36°9; tremblement toujours très intense; affaissement moins marqué.

11 h. 30′. L'animal continue à trembler, mais il s'est relevé et marche sur la table.

6 h. Temp. 35°5.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Quelques fausses membranes sur l'intestin. Exulcérations multiples de la muqueuse du cæcum; pas de perforation. Muqueuse de l'estomac un peu congestionnée.

Cobaye CLXXXIV, 575 gr.

11 h. 03′. Injection de 1,85 c.c., soit 0,32 gr. par kilogr.

11 h. 15′. Pas de tremblements, temp. 38°4; miction; quelques trémulations musculaires.

11 h. 33′. Temp. 38°; miction d'urine claire.

11 h. 55'. Temp. 36°5.
5 h. 55'. Temp. 38°7.
Survie. Amaigrissement.

Cobaye CLXXXV, 350 gr.
11 h. 17'. Injection de 1 c.c., soit 0,28 gr. par kilogr.
11 h. 28'. Temp. 39°. Pas de convulsions ; un peu de tremblements.
11 h. 50'. Temp. 37°3. Pas de tremblement.
4 h. 45'. Temp. 35°5. Pas de tremblement.
Survie ; quinze jours après, abcès souscutané au point d'injection.

Cobaye CLXXXVI, 400 gr.
10 h. 20' 30''. Injection de 1 c.c., soit 0,25 gr. par kilogr.
10 h. 35'. Temp. 38°6 ; animal en boule ; pas de convulsions ; miction abondante à 10 h. 30'.
10 h. 55'. Temp 37°6 ; bon état ; l'animal ne paraît pas incommode.
11 h. 32'. Temp. 38°.
4 h. 50'. Temp. 37°5.
Mort le lendemain à 4 h. du soir.
Autopsie : Péritonite avec placards purulents ; large perforation du cœcum.

MÉTACRÉSOL.

Cobaye CLXXXVII, 330 gr.
11 h. 02'. Injection de 1 c.c. d'une solution de métacrésol au dixième avec quatorze gouttes de soude, soit 0,30 gr. par kilogr.
11 h. 05'. Grande crise convulsive.
11 h. 29'. Temp. 36°2 ; la crise continue, hypotonie complète.
Mort à 2 h. 30' ; survie 3 h. 28'.
Autopsie : pas de lésions du péritoine ; l'intestin et l'estomac sont congestionnés ; exulcération de la muqueuse de l'estomac le long de la grande courbure.

Cobaye CLXXXVIII, 390 gr.
11 h. 03'. Injection de 0,8 c.c. de la solution, soit 0,20 gr. par kilogr.
11 h. 08'. Tremblement.
11 h. 35'. Temp. 36°3 ; le tremblement continue, mais l'animal peut se tenir debout et marcher.
12 h. L'animal ne tremble plus.
4 h. 50'. Pas de tremblement, mais l'animal est couché sur le côté.
Mort à 5 h. 20' ; temp. 24°.
Autopsie : Liquide teinté dans le péritoine ; estomac et intestin congestionnés. Ulcérations superficielles vers la petite courbure de l'estomac.

Cobaye CLXXXIX, 530 gr.
10 h. 39'. Injection de 0,8 c.c. de la solution, soit 0,15 gr. par kilogr.
11 h. 21'. Temp. 37°8 ; l'animal a eu un léger tremblement pendant environ 20 minutes ; il est en boule.
11 h. 58'. Temp. 37°4.

5 h. 20'. Temp. 32°9.

5 h. 45'. Mort.

Autopsie : Intestin et estomac congestionnés. Muqueuse de l'estomac congestionnée sans ulcérations. Foie brunâtre.

Cobaye CXC, 480 gr.

10 h. 41'. Injection de 0,5 c.c., soit 0,10 gr. par kilogr.

11 h. 12'. Le cobaye a été un peu tremblant pendant quelque temps; mais il est bien maintenant. Temp. 39°5.

5 h. 33'. Temp. 36°6.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Pas de lésions intestinales ni gastriques visibles; deux fœtus dans l'utérus.

Cobaye CXCI, 355 gr.

11 h. 12'. Injection de 0,2 de la solution, soit 0,8 gr. par kilogr.

11 h. 22'. Temp. 38°6; un peu de tremblement, mais pas d'affaissement; l'animal peut marcher.

6 h. 05'. Temp. 37°4.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Quelques fausses membranes sur le péritoine; petite perforation au niveau de l'intestin grêle. Exulcérations de la muqueuse de l'estomac.

Cobaye CXCII, 370 gr.

11 h. 11'. Injection de 0,2 c.c., soit 0,5 gr. par kilogr.

11 h. 28'. Pas de tremblement. Temp. 40°5.

6 h. 10'. Temp. 40°5.

Survie.

PARACRÉSOL.

Cobaye CXCIII, 320 gr.

10 h. 36' 30''. Injection de 1,3 c.c. d'une solution au dixième de paracrésol avec dix gouttes de soude pour 10 c.c. de solution ; soit 0,40 gr. par kilogr.

10 h. 38'. Grande crise convulsive.

10 h. 58'. La crise continue. La température est inférieure à 35°.

11 h. 48'. Temp. 24°5.

Mort à 1 h. 30'; survie 3 h.

Autopsie : Intestin grêle très congestionné; la muqueuse est rouge; l'estomac paraît sain.

Cobaye CXCIV, 325 gr.

10 h. 35'. Injection de 1 c.c. de la solution, soit 0,30 gr. par kilogr.

10 h. 37'. Tremblement.

10 h. 39'. Grande crise convulsive ; l'animal tombe sur le côté.

10 h. 55'. La crise continue ; temp. 35°4.

11 h. 51'. La crise continue ; temp. 28°.

1 h. 30'. Mort. Survie 2 h. 55'.

Autopsie : Intestin grêle congestionné ; muqueuse exulcérée, rouge. Estomac à peu près normal. Poumons un peu congestionnés.



Cobaye CXCV, 315 gr.

10 h. 47′ 30″. Injection de 0,65 c.c., soit 0,20 gr. par kilogr.
10 h. 49′. Tremblement qui s'accentue; l'animal tombe sur le côté, et grande crise.
11 h. 01′. La crise continue. Temp. 36°4.
11 h. 15′. L'animal se relève; encore quelques secousses musculaires.
11 h. 45′. Temp. 33°; l'animal est en boule; quelques frissonnements.
12 h. Même état.
1 h. Tremblement; l'animal est tombé de nouveau sur le côté.
3 h. 20′. Tremblement; secousses musculaires. Temp. 29°6.
3 h. 29′. Mort. Survie 4 h. 42′.

Autopsie : Intestin congestionné surtout au niveau de la partie grêle; estomac congestionné avec des ulcérations de la muqueuse. Hémorragie dans les capsules surrénales; poumons congestionnés.

Cobaye CXCVI, 380 gr.

10 h. 39′. Injection de 0,6 c.c., soit 0,15 gr.
11 h. 16′. Temp. 36°9.
5 h. 15′. Temp. 37°2.
Survie.

Cobaye CXCVII, 500 gr.

10 h. 50′. Injection de 0,75 c.c., soit 0,15 gr. par kilogr.
11 h. 17′. Temp. 34°8; l'animal a eu seulement quelques mouvements musculaires; pas de crise convulsive.
11 h. 54′. Temp. 36°6; animal en boule.
5 h. 15′. Temp. 32°2; même état.
Mort dans la nuit; survie plus de 9 heures.

Autopsie : Muqueuse de l'estomac congestionnée; deux fœtus dans l'utérus.

Cobaye CXCVIII, 380 gr.

10 h. 40′. Injection de 0,4 c.c., soit 0,10 gr. par kilogr.
11 h. 23′. Temp. 36°9; l'animal a eu un peu de tremblement; mais pas de grande crise convulsive.
Mort à 4 h. 51′.

Autopsie : Liquide rosé dans le péritoine; intestin congestionné sur toute son étendue. Muqueuse de l'estomac congestionnée avec suffusion hémorragique sur une large surface au niveau de la grande courbure et du grand cul-de-sac.

Cobaye CXCIX, 370 gr.

10 h. 52′. Injection de 0,4 soit 0,10 gr. par kilogr.
11 h. 25′. Temp. 39°3; l'animal a eu seulement quelques mouvements.
5 h. 30′. Temp. 35°6.
Mort le lendemain à 9 heures du matin; survie 22 heures environ.

Autopsie : Pas de lésions intestinales ni gastriques visibles.

Cobaye CC, 445 gr.

11 h. 26′. Injection de 0,35 c.c., soit 0,08 gr. par kilogr.

5 h. 10'. Temp. 36°; animal en boule.
Mort dans la nuit.

Autopsie : Péritonite avec exsudat purulent; perforation intestinale. Muqueuse de l'estomac congestionnée, avec des exulcérations.

Cobaye CCI, 535 gr.
11 h. 28'. Injection de 0,2 c.c., soit 0,056 gr. par kilogr.
5 h. 15'. Temp. 38°9; bon état.
Survie.

c) *Un radical hydrocarburé et un radical carboxylé.*

Acides toluiques [$C_6H_4(CH_3)(COOH)$]. Les acides toluiques sont des corps dans la constitution desquels entrent à la fois un radical hydrocarburé CH_3 comme dans le toluéne, et un radical carboxylé COOH, comme dans l'acide benzoïque. La toxicité de ces trois acides est intermédiaire entre celle du toluène qui est plus élevée, et celle de l'acide benzoïque qui est plus faible.

La dose toxique d'acide orthotoluique est de 0,90 gr., soit 0,00661 mol.-gr. par kilogramme d'animal; celle de l'acide métatoluique est de 0,74 gr., soit 0,00543 mol.-gr.; et celle de l'acide toluique est de 0,20 gr., soit 0,00882 mol.-gr. Celle du toluène était de 0,441 gr., soit 0,0047 mol.-gr., soit près de deux fois plus forte que le moins actif des trois acides; et celle de l'acide benzoïque de 1,4 gr., soit 0,0114 mol.-gr., soit près de deux fois plus faible que le plus actif des acides toluiques.

Aucun de ces trois corps ne provoquent de convulsions, ni non plus d'hypotonie musculaire; nous avons vu d'ailleurs que les dérivés hydrocarburés et carboxylés n'en donnaient pas non plus. L'hypothermie est le seul symptôme que l'on observe; la température s'abaisse à 33°, 32°; cet abaissement est lent à se produire; une demi-heure après l'injection, le thermomètre marque encore 39°; ce n'est que plus tard que la température s'abaisse. Avec la dose limite, la mort arrive en 5 à 6 heures; avec les doses supérieures, elle arrive en un temps moindre, 2 heures et demie à 3 heures; mais dans aucun il ne se produit de convulsions ni de phénomènes musculaires.

L'autopsie révèle la présence d'un peu de liquide rougeâtre dans le péritoine; l'estomac et l'intestin sont congestionnés. Mais la muqueuse du tube digestif est le plus souvent profondément atteinte; au niveau de l'estomac, on trouve parfois quelques ulcérations superficielles; assez souvent c'est la muqueuse de l'intestin grêle qui est le plus malade, et présente un aspect complètement ecchymotique; d'autres fois les lésions sont surtout remarquables au niveau du cœcum qui présente alors de grandes plaques noirâtres, hémorragiques.

Ces lésions toujours intenses sont plus marquées que celles que déterminent le toluène et l'acide benzoïque; elles se rapprochent de celles observées avec les acides phtaliques, dérivés disubstitués à deux substitutions carboxylés.

Comparés aux autres dérivés disubstitués, ces corps sont plus toxiques que les acides phtaliques, ce qui confirme l'influence toxique du radical hydrocarburé CH_3. Ils sont plus toxiques aussi que les xylènes, dérivés disubstitués à deux radicaux CH_3; ainsi le radical COOH ne peut abaisser la toxicité du noyau comme le fait le radical CH_3 répété deux fois.

Si on les range par ordre de toxicité décroissante, c'est le *méta*toluique qui vient en tête, puis se placent l'*ortho* et enfin le *para*.

Protocoles des expériences faites avec les acides toluiques.

ACIDE ORTHOTOLUIQUE.

Cobaye CCII, 390 gr.

10 h. 27'. Injection de 2 c.c. d'une solution à 10 °/o dans le soude, soit 0,51 gr. par kilogr.
10 h. 34'. Temp. 37°2.
5 h. 35'. Temp. 40°3.
Survie.

Cobaye CCIII, 355 gr.

10 h. 25'. Injection de 2,6 c.c. de la solution, soit 0,75 gr. par kilogr.
10 h. 35'. Temp. 36°7.
5 h. 37'. Temp. 39°4.
Survie.

Cobaye CCIV, 310 gr.

10 h. 44'. Injection de 2,8 c.c. de la solution, soit 0,9 gr. par kilogr.
Mort à 3 h. 25'; survie 4 h. 40'.

Autopsie : Estomac, intestin grêle et reins congestionnés.

Cobaye CCV, 310 gr.

11 h. 03'. Injection de 3 c.c., soit 1 gr. par kilogr.
5 h. Temp. 33°8; cobaye immobile.
6 h. 40'. Temp. 33°.
Mort le lendemain matin.

Autopsie : Liquide teinté dans le péritoine; teinte ecchymotique de la paroi de l'estomac; intestin grêle congestionné vers la partie médiane.

Cobaye CCVI, 475 gr.

10 h. 45'. Injection de 4,8 c.c. de la solution, soit 1 gr. par kgr.
10 h. 53'. Temp. 39°1.
11 h. 19'. Temp. 39°2.
Mort à 5 heures; survie 6 h. 15'.

Autopsie : Muqueuse de l'intestin grêle congestionnée, violacée. Cœcum, gros intestin, estomac : rien.



Cobaye CCVII, 435 gr.

11 h. 05'. Injection de 8,7 c.c. de la solution, soit 2 gr. par kilogr.

11 h. 28'. Temp. 39°3.

Mort à 2 h. 30'; survie 3 h. 25'.

Autopsie : Intestin grêle congestionné, violacé, vers la partie médiane ; muqueuse congestionnée ; foie pâle.

ACIDE MÉTATOLUIQUE.

Cobaye CCVIII, 655 gr.

10 h. 59'. Injection de 13,1 c.c. d'une solution à 10 % dans le soude, soit 2 gr. par kilogr.

Mort à 3 heures ; survie 4 heures.

Autopsie : Intestin grêle congestionné ; exulcérations ; magma sanguinolent dans le canal intestinal ; quelques ecchymoses sur le cœcum. Rien à l'estomac ni aux autres viscères.

Cobaye CCIX, 775 gr.

10 h. 51'. Injection de 7,75 c.c., soit 1 gr. par kilogr.

5 h. Temp. 28° ; l'animal paraît mourant déjà depuis 20 minutes.

5 h. 35'. Mort ; survie 6 h. 45'.

Autopsie : Un peu de liquide teinté dans le péritoine ; intestin grêle sain. Cœcum et appendice : grosse lésion limitée ; plaque noire hémorragique occupant toute l'épaisseur de la paroi, limitée par une ligne droite (infarctus hémorragique de l'intestin ?).

Cobaye CCX, 390 gr.

10 h. 14'. Injection de 3,6 c.c., soit 0,9 gr. par kilogr.

11 h. 55'. Temp. 32°7 ; animal immobile, affaissé.

Mort à 1 h. 20' ; survie 3 h. 06'.

Autopsie : lésion localisée à l'intestin grêle qui est congestionné, ecchymotique ; le reste de l'intestin est sain. Foie et reins normaux.

Cobaye CCXI, 510 gr.

10 h. 15'. Injection de 4 c.c., soit 0,78 gr. par kilogr.

11 h. 58'. Temp. 33°6 ; poil hérissé.

Mort à 4 h. 40' ; survie 6 h. 25'.

Autopsie : Tout l'intestin est dilaté et parsemé de traînées congestionnées dessinant les vaisseaux ; quelques tâches hémorragiques dans le cœcum et l'appendice. Muqueuse de l'estomac congestionnée. Les autres viscères sont normaux.

Cobaye CCXII, 405 gr.

11 h 13'. Injection de 3 c c., soit 0,74 gr. par kilogr.

11 h. 45'. Temp. 36°3 ; animal immobile ; émission d'urines claires à 11 h. 50'.

Trouvé mort à 1 heure ; survie moins de 2 h. 45'.

Autopsie : Intestin grêle congestionné ; estomac congestionné avec quelques exulcérations superficielles ; cœcum congestionné. Un peu de liquide rougeâtre dans le péritoine.



Cobaye CCXIII, 315 gr.

10 h. 25'. Injection de 2,2 c.c., soit 0,66 gr. par kilogr.

4 h. 55'. Temp. 41°.

Survie.

Cobaye CCXIV, 390 gr.

10 h. 23'. Injection de 2,35 c.c., soit 0,60 gr. par kilogr.

5 h. Temp. 41°.

Survie.

ACIDE PARATOLUIQUE.

Cobaye CCXV, 530 gr.

11 h. 46'. Injection de 4 c.c. d'une solution à 10 °/o d'acide paratoluique dans la soude soit 0,75 gr. par kilogr.

5 h. 04'. Temp. 39°9 ; bon état.

Survie ; le lendemain, température 40°1.

Cobaye CCXVI, 540 gr.

10 h. 34'. Injection de 5,4 c.c. ; soit 1 gr. par kilogr.

Survie.

Cobaye CCXVII, 385 gr.

11 h. 47'. Injection de 4 c.c., soit 1,03 gr. par kilogr.

5 h. Temp. 34°8 ; animal en boule.

Le lendemain matin à 10 h. température 31°2 ; mort trois quarts d'heure après ; survie 23 heures.

Autopsie : Exsudat épais purulent, en bande, le long de l'intestin, surtout au niveau d'un coude de l'intestin grêle, où la paroi paraît très altérée, mais non perforée.

Cobaye CCXVIII, 495 gr.

10 h. 35'. Injection de 5,5 c.c., soit 1,11 gr. par kilogr.

Survie.

Cobaye CCXIX, 535 gr.

4 h. Injection de 6,4 c.c., soit 1,20 gr. par kilogr.

Mort dans la nuit.

Cobaye CCXX, 415 gr.

11 h. 52'. Injection de 5 c.c. de la solution, soit 1,20 gr. par kilogr.

5 h. 40'. Animal mourant, couché sur le côté.

On le trouve mort le lendemain matin.

Autopsie : Suffusion hémorragique sous-cutanée ; pas de lésions de l'intestin ni du péritoine ; quelques suffusions sanguines sur la muqueuse de l'estomac.

D) *Un radical hydroxyle et un radical carboxyle.*

Composés oxybenzoïques [$C_6H_4(COOH)(OH)$]. Les trois corps de cette série, l'*acide salicylique* ou *orthooxybenzoïque*, l'acide *métaoxybenzoïque* et l'acide



paraoxybenzoïque ont des toxicités assez distantes les unes des autres. En effet, tandis que la dose mortelle d'acide salicylique est de 0,90 gr. par kilogramme, soit 0,0065 mol. gr., il faut 2,80 gr. d'acide métaoxybenzoïque, soit 0,0203 mol.-gr. pour tuer un kilogramme d'animal, et 3 gr., soit 0,0217 mol.-gr. d'acide paraoxybenzoïque.

Ces composés ne déterminent ni convulsions ni hypotonie musculaire. L'acide salicylique provoque des mictions abondantes et répétées dès les premières minutes qui suivent l'injection; déjà dix minutes après l'injection on constate la présence dans l'urine d'une quantité appréciable de ce corps. Avec la dose limite, la mort survient lentement en plusieurs heures; elle n'est pas fatale avec la dose que nous indiquons, mais nous l'avons vu survenir encore assez rapidement en trois jours, avec une dose inférieure. L'action est donc assez variable.

L'autopsie ne révèle pas les lésions du tube digestif que nous avons rencontrées avec d'autres composés. Il y a seulement de la congestion des viscères, en particulier des reins, qui sont violacés, ou marbrés de bandes blanchâtres et rouges. Le foie est congestionné, les surrénales sont souvent rouges, parfois même ecchymotiques comme on les rencontre dans l'intoxication diphtéritique.

Si on compare la toxicité de l'acide salicylique à celle des acides phtaliques, on voit qu'elle est plus élevée; donc là encore le radical OH apporte un facteur de gravité comme nous l'avons déjà vu pour beaucoup d'autres dérivés. D'autre part l'acide salicylique est plus toxique que l'acide benzoïque, et moins toxique que l'acide phénique, c'est-à-dire qu'il occupe un rang intermédiaire entre le dérivé carboxylé et le dérivé hydroxylé.

Il est beaucoup plus difficile de comprendre l'action de l'acide métaoxybenzoïque et de l'acide paraoxybenzoïque; ces deux corps sont très peu toxiques; il a donc suffi d'un simple changement dans la position respective des radicaux substitués pour entraîner de profondes modifications de la toxicité.

Si on classe ces corps d'après leur toxicité décroissante, on doit les placer dans l'ordre suivant : *ortho, méta, para.*

Protocoles des expériences faites avec les acides oxybenzoïques.

ACIDE ORTHOOXYBENZOÏQUE OU SALICYLIQUE.

Cobaye CCXXI, 480 gr.

5 h. Injection de 9,6 c.c. d'une solution à 10 % d'acide salicylique dans la soude, soit 2 gr. par kilogr.

Mort à 6 heures.



Autopsie : Congestion intense du foie, des reins, des surrénales, du pancréas, des poumons, de la rate.

Cobaye CCXXII, 370 gr.

5 h. 17'. Injection de 5 c.c. de la solution, soit 1,34 gr. par kilogr.

5 h. 23'. Émission abondante d'urines contenant de l'acide salicylique.

5 h. 28'. Nouvelle miction; urine incolore, transparente; réaction de l'acide salicylique plus foncée que précédamment.

5 h. 31'. Nouvelle miction; réaction nette.

5 h. 45'. Nouvelle miction (4e); réaction intense; émission de crottes pour la 2e fois.

5 h. 55'. Temp. 39°2; diarrhée.

6 h. 10'. Émission d'urines troubles; réaction de l'acide salicylique nette.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Reins blanchâtres à la surface, violacés à la coupe; pancréas et thyroïde congestionnés. Foie normal. Poumons : un peu de congestion dans le lobe supérieur.

Cobaye CCXXIII, 585 gr.

4 h. 16'. Injection de 7 c.c. de la solution, soit 1,20 gr. par kilogr.

Après 5 minutes émission abondante d'urine contenant du salicylate de soude.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Poumons, foie et thyroïde congestionnés; surrénales assez fortement ecchymotiques; reins grisâtres avec des bandes violacées.

Cobaye CCXXIV, 340 gr.

4 h. 30'. Injection de 3,5 c.c., soit 1,33 gr par kilogr.

4 h. 45'. Injection d'urines laiteuses contenant de l'acide salicylique.

5 h. Temp. 38°5; urines laiteuses chargés d'acide salicylique; émission de fèces.

5 h. 25'. Troisième miction; urines laiteuses chargés d'acide salicylique.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Reins blanchâtres; surrénales : quelques suffusions sanguines; foie normal; poumons, thyroïde congestionnés.

Cobaye CCXXV, 550 gr.

5 h. 56'. Injection de 1 c.c. de la solution, soit 0,9 gr. par kilogr.

Mort dans la nuit; 2 à 3 c.c. d'urine recueillie dans la cage et examinés ne contiennent pas d'acide salicylique.

Autopsie : Deux fœtus de 3 cm. environ dans l'utérus; reins violacés à droite; surrénales normale à gauche, un peu congestionnée à droite; poumons congestionnés; thyroïde violacée à gauche. Foie : taches jaunâtres.

Cobaye CCXXVI, 780 gr.

4 h. 30'. Injection de 7 c.c. de la solution, soit 0,9 gr. par kilogr.

4 h. 33'. Miction, donnant une réaction fugace avec le perchlorure de fer.

Le lendemain, l'urine émise donne la réaction nette.

Survie. Mort après 24 jours; reins brunâtres, petits; surrénales congestionnées.

Cobaye CCXXVII, 615 gr.

4 h. 19'. Injection de 5 c.c. de la solution, soit 0,81 gr. par kilogr.



4 h. 30'. Miction ; 4 à 5 c.c. d'urine contenant beaucoup d'acide salicylique.

4 h. 40'. Nouvelle miction ; l'urine contient beaucoup d'acide salicylique.

Survie. Amaigrissement passager.

Cobaye CCXXVIII, 495 gr.

5 h. 42'. Injection de 3,8 c.c. de la solution, soit 0,75 par kilogr.

Emission d'urine, quelques minutes après, contenant de l'albumine.

Mort le lendemain ; surrénales ecchymotiques (comme dans l'intoxication diphtérique) ; reins un peu pâles ; pancréas pâle ; foie normal ; thyroïde congestionné ; fœtus très petits dans l'utérus.

Cobaye CCXXIX, 530 gr.

5 h. 16'. Injection de 5 c.c. de la solution, soit 0,95 gr. par kilogr.

5 h. 26'. Miction ; l'urine ne renferme pas d'acide salicylique.

5 h. 43'. Nouvelle miction ; l'urine renferme de l'acide salicylique.

5 h. 55'. L'animal ne se tient plus en boule. comme il le faisait depuis l'injection.

Survie.

Cobaye CCXXX, 690 gr.

4 h. 54' 30". Injection de 2,7 c c., soit 0,39 gr. par kilogr.

Mort au bout de 12 jours.

Autopsie : Reins pâle avec piqueté violacé ; foie, surrénales, thyroïde, pancréas congestionnés.

Acide métaoxybenzoïque.

Cobaye CCXXXI, 765 gr.

4 h. 45'. Injection de 6,9 c.c. de solution d'acide métaoxybenzoïque à 10 % dans la soude, soit 0,9 gr. par kilogr.

Survie. Amaigrissement léger.

Cobaye CCXXXII, 300 gr.

5 h. 45'. Injection de 4,5 c.c., soit 1,5 gr. par kilogr.

Survie.

Cobaye CCXXXIII, 300 gr.

10 h. 45'. Injection de 6 c.c., soit 2 gr. par kilogr.

Survie.

Cobaye CCXXXIV, 240 gr.

6 h. 15'. Injection de 6 c.c., soit 2,5 gr. par kilogr.

Survie.

Cobaye CCXXXV, 240 gr.

10 h. 30'. Injection de 6,7 c.c. de la solution, soit 2,8 gr. par kilogr.

Mort à 5 h. 30'.

Autopsie : Suffusions sanguines sous le péritoine pariétal ; reins, pancréas, thyroïde, rate, congestionnés ; foie brunâtre.



Cobaye CCXXXVI, 240 gr.

11 h. Injection de 7,2 c.c., soit 3 gr. par kilogr.

Mort à 4 heures.

Autopsie : Ecchymoses sur le péritoine pariétal ; reins, pancréas, thyroïde, congestionnés. Foie brunâtre.

ACIDE PARAOXYBENZOÏQUE.

Cobaye CCXXXVII, 380 gr.

4 h. 30'. Injection de 2 c.c. d'une solution d'acide paraoxybenzoïque à 10 % dans la soude, soit 0.52 gr. par kilogr.

Amaigrissement les jours suivants.

Mort le 4e jour : organes congestionnés, surrénales ecchymotiques.

Cobaye CCXXXVIII, 470 gr.

4 h. 59'. Injection de 3,5 c.c. de la solution, soit 0,75 par kilogr.

Survie ; pas d'amaigrissement.

Cobaye CCXXXIX, 600 gr.

5 h. 55'. Injection de 6 c.c. de la solution, soit 1 gr. par kilogr.

Survie ; amaigrissement passager.

Cobaye CCXL, 410 gr.

4 h. 9'. Injection de 4,1 c.c. d'une solution à 10 % de paraoxybenzoate de soude cristallisée, soit 1 gr. par kilogr.

Survie ; pas d'amaigrissement.

Cobaye CCXLI, 475 gr.

4 h. 16'. Injection de 5,7 c.c. de la même solution, soit 1,20 gr. par kilogr.

Survie.

Cobaye CCXLII, 510 gr.

4 h. 40'. Injection de 8 c.c. d'une solution semblable, soit 1,50 gr. par kilogr.

Survie.

Cobaye CCXLIII, 460 gr.

5 h. Injection de 9,2 c.c. de la solution, soit 5 gr. par kilogr.

Survie ; amaigrissement passager.

Cobaye CCXLIV, 450 gr.

Injection de 13,5 c.c. d'une solution semblable, soit 3 gr. par kilogr.

Survie.

Cobaye CCXLV, 285 gr.

11 h. 15. Injection de 8.5 c.c. d'un solution d'acide paraoxybenzoïque à 10 % dans la soude, soit 3 gr. par kilogr.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Ecchymoses sur le péritoine pariétal ; foie brunâtre ; reins congestionnés ; thyroïde violacée ; surrénales et poumons normaux.

Toxicité des dérivés disubstitués du benzène :

Nom du corps	Formule chimique	Densité	Poids moléculaire	Toxicité par kilogr. d'animal En volume en c.c.	 En poids en gr.	 En molèc.-gr.	OBSERVATIONS
Benzène.	C_6H_6	0,899	78	0,73	0,656	0,0084	Convulsions. Hypothermie.
I. *Dérivés disubstitués à deux substitutions semblables :*							
1° HYDROCARBURÉS.							
Orthoxylène . . .	$C_6H_4(CH_3)_2$ 1. 2.	0,893	106	2,22	1,9824	0,01870	Hypothermie.
Métaxylène	$C_6H_4(CH_3)_2$ 1. 3.	0,8655	106	1,65	1,428	0,01347	Id.
Paraxylène	$C_6H_4(CH_3)_2$ 1. 4.	0,880	106	1,36	1,196	0,01128	Id.
2° HYDROXYLÉS.							
Pyrocatéchine (ortho).	$C_6H_4(OH)_2$ 1. 2.		110		0,15	0,00136	Convulsions. Hypothermie.
Résorcine (méta) . .	$C_6H_4(OH)_2$ 1. 3.		110		0,30	0,00272	Id., id.
Hydroquinone (para) .	$C_6H_4(OH)_2$ 1. 4.		110		0,20	0,00181	Id., id.
3° CARBOXYLÉS.							
Acide orthophtalique .	$C_6H_4(COOH)_2$ 1. 2.		166		1,76	0,0106	Hypothermie.
Acide métaphtalique .	$C_6H_4(COOH)_2$ 1. 3.		166		1,30	0,0077	Id.
Acide paraphtalique .	$C_6H_4(COOH)_2$ 1. 4.		166		1,60	0,0096	Id.
II. *Dérivés disubstitués à deux substitutions différentes :*							
Paracymène . . .	$C_6H_4(CH_3C_3H_7)$ 1. 4.	0,864	134	2,5	2,162	0,01613	Hypothermie.
Orthocrésol	$C_6H_4CH_3OH$ 1. 2.		108		0,36	0,0033	Convulsions. Hypothermie.
Métacrésol	$C_6H_4CH_3OH$ 1. 3.		108		0,10	0,000925	Tremblement. Hypothermie.
Paracrésol	$C_6H_4CH_3OH$ 1. 4.		108		0,10	0,000925	Tremblement. Hypothermie.
Acide orthotoluique .	$C_6H_4CH_3COOH$ 1. 2.		136		0,90	0,00661	Hypothermie.
Acide métatoluique .	$C_6H_4CH_3COOH$ 1. 3.		136		0,74	0,00543	Id.
Acide paratoluique .	$C_6H_4CH_3COOH$ 1. 3.		136		1 20	0,00882	Id.
Ac. orthooxybenzoïque (salicylique)	$C_6H_4COOH\,OH$ 1. 2.		138		0,90	0,0065	Hypothermie.
Ac. métaoxybenzoïque	$C_6H_4COOH\,OH$ 1. 3.		138		2,80	0,0203	Id.
Ac. paraoxybenzoïque	$C_6H_4COOH\,OH$ 1. 4.		138		3	0,0217	Id.

TOXICITÉ COMPARÉE DES DÉRIVÉS DISUBSTITUÉS :

Aucune loi générale ne peut s'appliquer aux différents dérivés disubstitués que nous venons d'étudier : dérivés hydrocarburés, hydroxylés, carboxylés, mais certaines conclusions peuvent être dégagées dans chaque série.

La toxicité des dérivés *hydrocarburés* disubstitués est plus faible que celle du benzène et plus faible aussi que celle des dérivés monosubstitués. La deuxième substitution a donc diminué la toxicité, alors que la première l'avait augmenté. A poids moléculaire égal, c'est le dérivé disubstitué qui est le moins toxique (les xylènes sont moins toxiques que l'éthylbenzène; ces hydrocarbures ont cependant le même poids moléculaire).

Les dérivés ayant deux substitutions *hydroxylés,* la pyrocatéchine, la résorcine et l'hydroquinone sont plus toxiques que l'acide phénique et que le benzène. Ainsi l'action toxique de chaque substitution s'ajoute, dans le cas de substitution hydroxylée, au lieu de se neutraliser comme nous l'avons constaté dans la série des hydrocarbures.

Les dérivés *carboxylés* disubstitués sont plus toxiques que les dérivés monosubstitués. Les acides phtaliques ont une toxicité qui se rapproche de celle du benzène. L'acide métaphtalique a même une toxicité moléculaire supérieure à celle du benzène.

Pour les dérivés disubstitués dans lesquels les radicaux substitués sont différents, chaque radical semble garder son action propre, si bien que, connaissant la toxicité des dérivés monosubstitués correspondants, on peut prévoir, dans une certaine mesure, celle des disubstitués. Une exception pourtant doit être faite pour les acides *méta-* et *paraoxybenzoïque,* qui sont très peu toxiques, moins toxiques que l'acide benzoïque et que l'acide phtalique contrairement aux prévisions, prévisions qui se réalisent pourtant avec l'acide salicylique.

On doit remarquer que la position des substitutions a une grande influence sur la toxicité et l'action physiologique des dérivés disubstitués. La toxicité moléculaire des composés d'un même groupe peut varier du simple au double et même au quadruple suivant que les substitutions sont faites dans le noyau en position *ortho, méta* ou *para,* mais ces variations ne suivent aucune règle; c'est tantôt le dérivé *ortho,* tantôt le dérivé *méta,* tantôt le dérivé *para,* qui est le plus toxique.

Si nous classons dans chaque groupe les isomères suivant leur toxicité décroissante, nous aurons le tableau suivant :

POUR LES	LE PLUS TOXIQUE	TOXICITÉ INTERMÉDIAIRE	LE MOINS TOXIQUE
Xylènes	*para*xylène	*méta*xylène	*ortho*xylène
Diphénols	pyrocatéchine (*ortho*)	hydroquinone (*para*)	résorcine (*méta*)
Acides phtaliques	ac. *méta*phtalique	ac. *para*phtalique	ac. *ortho*phtalique
Crésols	*méta*crésol	*para*crésol	*ortho*crésol
Acides toluiques	ac. *méta*toluique	ac. *ortho*toluique	ac. *para*toluique
Ac. oxybenzoïques	ac. *ortho*oxybenzoïque (ac. salicylique)	ac. *méta*oxybenzoïque	ac. *para*oxybenzoïq.

IV. Dérivés trisubstitués.

1° *Dérivés hydrocarburés* [$C_6H_3(CH_3)_3$]. Nous avons étudié la toxicité de deux isomères de cette série, le mésitylène et le pseudocumène. Ces deux corps ont une toxicité voisine de celle des xylènes. Le mésitylène tue à la dose de 1,5 c.c., soit 1,303 gr., soit 0,01085 mol.-gr. par kilogramme d'animal; et le pseudocumène à celle de 2 c.c., soit 1,788 gr., soit 0,01324 mol.-gr.

De même que les xylènes, ces deux corps ne déterminent ni convulsions ni hypotonie musculaire; mais ils abaissent fortement la température. Avec la dose limite la mort arrive en quatre heures à quatre heures et demie.

A l'autopsie, le péritoine est congestionné; l'état du tube digestif est variable; parfois mais non toujours on rencontre de la congestion avec ulcérations superficielles au niveau de la muqueuse gastrique.

Ainsi l'addition d'un nouveau radical CH_3 dans la molécule n'a pas apporté de changements considérables; elle relève un peu la toxicité moléculaire par rapport aux xylènes.

La toxicité du mésitylène se rapproche beaucoup de celle du cumène, dérivé monosubstitué en C_3H_7, qui a le même poids moléculaire; celle du pseudocumène s'en éloigne légèrement.

Le mésityléne qui a toutes ses substitutions en position *méta* est plus toxique que le pseudocumène qui a une substitution en *para* et une en *méta*.

Protocoles des expériences faites avec les dérivés trisubstitués hydrocarburés.

Mésitylène.

Cobaye CCXLVI, 405 gr.

10 h. 14'. Injection de 0,6 c.c. de mésitylène pur, soit 1,5 c.c. par kilogr.

Mort à 2 h. 45'; survie 4 h. 30'.

Autopsie : forte odeur de mésitylène; congestion légère de l'intestin grêle.

Cobaye CCXLVII, 680 gr.

9 h. 51'. Injection de 1 c.c. de mésitylène pur, soit 1,47 c.c. par kilogr.



5 h. Temp. 35°6 ; animal affaissé, immobile.
Mort dans la nuit.

Autopsie : Péritoine congestionné ; poumon et reins congestionnés ; piqueté hémorragique sur l'intestin ; estomac normal.

Cobaye CCXLVIII, 670 gr.

10 h. 47'. Injection de 0,9 c.c. du produit, soit 1,34 c.c. par kilogr.
Temp. 38°8 avant l'injection.
1 h. 40'. Temp. 35°8
5 h. Temp. 38°7 ; bon état ; uu peu de diarrhée.
Survie.

Cobaye CCXLIX, 550 gr.

11 h. 19'. Injection de 0,7 c.c., soit 1,27 c.c. par kilogr.
5 h. Temp. 38°2.
Survie. Amaigrissement.

Cobaye CCL, 500 gr.

10 h. 51'. Injection de 0,6 c.c., soit 1,25 c.c. par kilogr.
Temp. 38°2 avant l'injection.
11 h. 50'. Temp. 38°5. Bon état.
5 h. 45'. Temp. 37°6.
Survie. Amaigrissement.

PSEUDO-CUMÈNE.

Cobaye CCLI, 535 gr.

10 h. 16'. Injection de 0,7 c.c. de pseudocumène pur, soit 1,5 c.c. par kilogr.
3 h. 15'. Temp. 37°9.
Survie.

Cobaye CCLII, 645 gr.

10 h. 56'. Injection de 1,5 c.c. du produit, soit 1,75 c.c. par kilogr.
Temp. 38°8 avant l'injection.
1 h. 40'. Temp. 35°.
5 h. Temp. 35°4 ; animal affaissé immobile, en boule.
Survie. Amaigrissement.

Cobaye CCLIII, 510 gr.

9 h. 48'. Injection de 1 c.c., soit 1,9 c.c. par kilogr.
5 h. Temp. 38°1.
Survie ; mort tardive le 8e jour.

Autopsie : Foie dégénéré, jaune ; reins violacés ; surrénales brunâtres ; thyroïde complètement hémorragique. Péritoine rouge avec exsudat filant. Pas de lésions de l'estomac ni de l'intestin.

Cobaye CCLIV, 500 gr.

10 h. 54'. Injection de 1 c.c., soit 2 c.c. par kilogr.
10 h. 56'. Temp. 37°8.

11 h. 52'. Temp. 28°5; animal abattu, poil hérissé.

Mort à 3 heures; survie 4 h. 06'.

Autopsie : Péritoine un peu rouge; foie opalin; pancréas congestionné; pas d'ulcérations ni de congestion de l'estomac ni de l'intestin.

Cobaye CCLV, 490 gr.

11 h. 25'. Injection de 1 c.c., soit environ 2 c.c. par kilogr.

6 h. Temp. 33°; cobaye immobile, poil hérissé.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Estomac congestionné avec exulcérations grisâtres, multiples sur la muqueuse, le long de la grande courbure. Plus intestin congestionné, avec des ecchymoses sur la muqueuse. Quelques taches ecchymotiques sur le péritoine pariétal. Viscères congestionnés.

2° *Dérivés hydroxylés* [$C_6H_3(OH)_3$]. Les deux isomères, l'*acide pyrogallique* et la *phloroglucine*, que nous avons étudiés dans cette série, ont une toxicité assez faible. Celle de la phloroglucine est de 1 gr., soit 0,00793 mol.-gr., et celle de l'acide pyrogallique de 0,80 gr., soit 0,00634 mol.-gr.; cette toxicité est donc beaucoup plus faible que celle de tous les autres dérivés hydroxylés que nous avons étudiés jusqu'ici, phénol, pyrocatéchine, résorcine, hydroquinone.

Ces deux corps ont, comme les autres dérivés hydroxylés, la propriété de provoquer du tremblement. Injecté à dose mortelle ou même à une dose inférieure à la dose mortelle, l'acide pyrogallique détermine une crise convulsive généralisée. La crise est toutefois plus longue à apparaître qu'avec les autres composés hydroxylés; c'est au bout de quatre minutes seulement que se montrent les premières secousses musculaires; puis le tremblement augmente, et la crise n'est vraiment intense qu'après sept minutes. En même temps apparaît l'hypotonie musculaire; l'animal devient complètement mou et flasque, tout en continuant à être agité de convulsions cloniques intenses. Enfin la température s'abaisse; elle descend à 36°8, dix sept minutes après l'injection, à 34° une demi-heure plus tard, à 28°5 deux heures et demie après, une heure et demie avant la mort. La mort n'est jamais très rapide; elle arrive au bout de quatre heures trente neuf minutes, avec la dose limite, de trois heures huit minutes avec une dose supérieure. Avec les doses faibles la crise convulsive est moins intense et l'animal guérit. C'est avec ces faibles doses que l'on constate l'émission d'urines noires.

Avec la phloroglucine, le tremblement est moins marqué; il n'y a pas de grande crise convulsive; on constate seulement assez longtemps après l'injection, vingt minutes ou une demi-heure après, des trémulations



musculaires, pouvant devenir dans certains cas généralisées et incessantes, étant parfois à peine marquées. L'animal reste toujours sur ses pattes; il ne tombe pas sur le côté; et on ne constate pas d'hypotonie musculaire manifeste. En injectant une quantité très supérieure à la dose mortelle, le tremblement n'est pas plus accentué. L'hypothermie est constante; le thermomètre s'abaisse à 35°, 33° et même plus bas. Avec la dose limite que nous indiquons, la mort arrive en trois à quatre heures; elle peut être plus rapide avec les doses plus fortes.

A l'autopsie, le péritoine contient souvent un peu de liquide coloré; la muqueuse de l'estomac est souvent congestionnée, mais nous n'y avons pas rencontré d'ulcérations. Les reins sont parfois violacés.

Ainsi une troisième substitution, OH, a diminué les effets toxiques qui avaient été exaltés au contraire par les deux premières; mais ces composés sont encore un peu plus toxiques que le benzène.

L'acide pyrogallique dont toutes les substitutions sont entre elles en position *ortho* est plus toxique que la phloroglucine qui a toutes ses substitutions en position *méta;* or, nous avons vu que la pyrocatéchine, dérivé hydroxylé disubstitué en position *ortho,* était de même plus toxique que la résorcine, dérivé en position *méta.*

Protocoles des expériences faites avec les dérivés trisubstitués hydroxylés.

ACYDE PYROGALLIQUE.

Cobaye CCLVI, 550 gr.

11 h. 15'. Injection de 0,55 c.c. d'une solution à 10 °/₀ d'acide pyrogallique dans la soude, soit 0,10 gr. par kilogr.; temp. 38°8 avant l'injection.

4 h. Temp. 36°8.
Survie.

Cobaye CCLVII, 455 gr.

11 h. 50'. Injection de 0,9 c.c. de la solution, soit 0,20 gr.; temp. 39°.

4 h. Temp. 38°.
Survie.

Cobaye CCLVIII, 445 gr.

11 h. 50'. Injection de 1,3 c.c. de la solution, soit 0,30 gr. par kilogr.; temp. 39°5.

4 h. Temp. 37°5.
Survie; mort tardive le 3e jour.

Autopsie : Reins blanchâtres; surrénales congestionnées, foie normal.

Cobaye CCLIX, 540 gr.

11 h. 20'. Injection de 2,7 c.c. de la solution, soit 0,5 gr. par kilogr.

11 h. 39'. Temp. 37°9; miction; urines laiteuses.

4 h. 30'. Temp. 36°5, plusieurs mictions d'urines noires dans la journée.
Survie. Amaigrissement. Mort tardive 26 jours après.



Cobaye CCLX, 555 gr.

11 h. 13'. Injection de 3,3 c.c. de la solution, soit 0,6 gr. par kilogr.

11 h. 17'. Un peu de tremblement.

11 h. 20'. Le tremblement a augmenté ; l'animal peut se relever quand il est mis sur le côté.

11 h. 31'. Temp. 37°8 ; convulsions ; l'animal n'est pas complètement mou ; il arrive à marcher, mais se relève difficilement.

11 h. 52'. Temp. 35° ; convulsions ; pas de flaccidité absolue ; pas de miction depuis l'injection.

2 h. 22'. Temp. 34°5 ; convulsions terminées ; urines noires.

Survie. Amaigrissement.

Cobaye CCLXI, 415 gr.

11 h. 11'. Injection de 3,3 c.c. de la solution, soit 0,8 gr. par kilogr.

11 h. 15'. Quelques secousses musculaires.

11 h. 17'. Tremblement ; l'animal est agité et marche.

11 h. 18'. Tremblement généralisé ; l'animal est couché à plat ventre ; mis sur le côté, il ne peut se relever.

11 h. 28'. Temp. 36°8. Corps complètement mou et flasque. Convulsions.

11 h. 50'. Temp. 34°. Même état.

2 h. 24'. Temp. 28°5. Même état.

3 h. 50'. Mort. Survie 4 h. 39'.

Autopsie : estomac, muqueuse congestionnée ; reins congestionnés avec quelques parties blanchâtres.

Cobaye CCLXII, 550 gr.

11 h. 22'. Injection de 5,5 c.c. de la solution, soit 1 gr. par kilogr.

11 h. 35'. Tremblement généralisé, qui va en augmentant.

11 h. 30'. Grande crise convulsive, l'animal tombe sur le côté et ne peut se relever.

11 h. 42'. Même état. Temp. 35°8.

Mort à 2 h. 30' ; survie 3 h. 08'.

Autopsie : Organes congestionnés ; pas de méthémoglobine dans le sang ; les globules rouges ont leur aspect normal.

PHLOROGLUCINE.

Cobaye CCLXIII, 460 gr.

4 h. 46'. Injection de 2,75 c.c. d'une solution de phloroglucine à 10 °/o, soit 0,6 gr. par kgr.

5 h. 15'. Temp. 37°2. Pas de tremblement.

Survie.

Cobaye CCLXIV, 505 gr.

11 h. 55'. Injection de 4,55 c.c. de la solution, soit 0,9 gr. par kilogr.

Mort le lendemain à midi. Survie 24 heures.

Autopsie : Rien de particulier.

Cobaye CCLXV, 395 gr.

11 h. 58'. Injection de 4 c.c., soit 1 gr. par kilogr. ; miction presque aussitôt.

Mort dans la nuit.

Autopsie : reins grisâtres.

Cobaye CCLXVI, 420 gr.

4 h. 48'. Injection de 4,2 c.c. de solution, soit 1 gr. par kilogr.

5 h. 10'. Émission d'urines normales. Temp. 37°5.

Survie. Amaigrissement.

Cobaye CCLXVII, 530 gr.

11 h. 19'. Injection de 5,3 c.c. de la solution, soit 1 gr. par kilogr.

11 h. 34'. Temp. 37°6.

11 h. 54'. Temp. 32°5; quelques secousses musculaires; un peu de tremblement.

Mort à 2 h. 40'; survie 3 h. 20'.

Cobaye CCLXVIII, 290 gr.

3 h. 26'. Injection de 3 c.c , soit 1,03 gr. par kilogr.

3 h. 42'. Temp. 36°2.

3 h. 50'. Tremblement musculaire.

4 h. 05'. Temp. 34°5; le tremblement augmente.

5 h. 55'. Temp. 31°; tremblement continue; il est peu intense, mais généralisé; animal en boule.

6 h. 30'. Même état.

Mort dans la nuit.

Autopsie : Trainées brunâtres parallèles à la grande courbure sur la muqueuse de l'estomac.

Cobaye CCLXIX, 530 gr.

3 h. 15'. Injection de 6 c.c. de la solution, soit 1,13 gr. par kilogr.

3 h. 3[illegible]'. Temp. 37°7.

3 h. 45'. Tremblement musculaire avec secousses assez fortes de temps en temps.

4 h. 05'. Temp. 33°. Tremblement généralisé.

5 h. 20'. Mort. Survie 2 h. 5'.

Autopsie : Liquide coloré dans le péritoine; intestin congestionné; muqueuse d'estomac congestionnée; pas d'ulcérations. Reins, foie : pas d'altérations macroscopiques.

Cobaye CCLXX, 640 gr.

11 h. 25'. Injection de 8 c.c. de la solution, soit 1,25 gr. par kilogr.

11 h. 32'. Temp. 38°3.

11 h. 56'. Temp. 35°5; quelques frémissements musculaires.

12 h. L'agitation augmente.

1 h. 15'. On trouve l'animal mort en revenant au laboratoire.

Autopsie : Liquide légèrement rosé dans le péritoine. Muqueuse de l'estomac congestionnée. Foie, reins : pas d'altérations macroscopiques.

Cobaye CCLXXI, 475 gr.

11 h. 12'. Injection de 7,1 c.c., soit 1,5 gr. par kilogr.

11 h. 45'. Temp. 34°; pas de convulsions.

12 h. Un peu de tremblement; secousses musculaires.

2 h. 40'. Temp. 27°; convulsions généralisées; animal couché sur le flanc, mou.

2 h. 45'. Mort. Survie 3 h. 33'.
L'urine émise contenait de la phloroglucine.
Autopsie : Liquide clair dans le péritoine; reins marbrés, blanchâtres.

Cobaye CCLXXII, 445 gr.
11 h. 27'. Injection de 8,9 c.c. de la solution soit 2 gr. par kilogr.
11 h. 40'. Miction : urines normales. Temp. 38°6.
1 h. On le trouve mort et froid. Survie : moins de 1 h. 33'.
Autopsie : Péritoine congestionné; intestin et estomac congestionnés; muqueuse d'estomac congestionnée, non ulcérée. Reins et foie congestionnés.

V. Dérivé tétrasubstitué.

Nous n'avons étudié qu'un seul corps de ce groupe, l'acide *gallique* $C_6H_2(COOH)(OH)_3$. Ce corps a une toxicité très faible; il faut 2 gr., soit 0,0111 mol.-gr., pour tuer un kilogramme d'animal. La mort arrive lentement en six à sept heures, sans convulsions et dans l'hypothermie.

A l'autopsie, la muqueuse du gros intestin est congestionnée, et parfois ulcérée. Le sang examiné au spectroscope ne contenait pas de méthémoglobine ni d'hématine.

Ce corps est moins toxique que les dérivés hydroxylés trisubstitués; la présence d'un radical carboxylé atténue la toxicité. Il est moins toxique aussi que tous les autres dérivés carboxylés malgré ses trois hydroxyles; il est moins actif enfin que l'acide salicylique qui n'a qu'un seul hydroxyle; mais il l'est cependant plus que les acides méta- et paraoxybenzoïque qui sont dans les mêmes conditions.

ACIDE GALLIQUE (solution A 5 %).

Cobaye CCLXIII, 470 gr.
11 h. 30'. Injection de 7,5 c.c. d'une solution d'acide gallique à 5 % dans la soude, soit 0,8 gr. par kilogr.
5 h. 45'. Temp. 37°8.
Survie; amaigrissement. Mort tardive au bout de 8 jours; reins marbrés.

Cobaye CCLXXIV, 520 gr.
11 h. 32'. Injection de 17 c.c. de la solution, soit 1,63 gr. par kilogr.
5 h. 50'. Temp. 33°5.
Le lendemain matin temp. 36°; mort le surlendemain.
Autopsie : Péritoine et intestin sains; estomac : pas d'ulcérations, mais congestion au niveau de la grosse tubérosité. Surrénales et reins congestionnés.

Cobaye CCLXXV, 475 gr.
11 h. 31'. Injection de 19 c.c. de la solution, soit 2 gr. par kilogr.
5 h. Temp. 29°; cobaye immobile, hérissé.
Mort dans la nuit.



Autopsie : lésions de la muqueuse du gros intestin qui est congestionné. Le sang examiné au spectroscope ne contient pas de méthémoglobine ni d'hématine.

Cobaye CCLXXVI, 590 gr.

11 h. 40'. Injection de 26 c.c., soit 2,20 gr. par kilogr.
5 h. Temp. 29°5 ; animal immobile, poil hérissé.
6 h. L'animal paraît mourant.
Mort dans la nuit.

Autopsie : Liquide noirâtre dans le péritoine ; le péritoine pariétal a une teinte noirâtre à reflets verdâtres ; rate noire, foie et reins grisâtres. Gros intestin : la muqueuse présente des placards ulcérés, rouges, séparés par des intervalles de muqueuse saine. Sang : pas de méthémoglobine, ni d'hématine.

Toxicité des dérivés trisubstitués et tétrasubstitué du benzène.

Nom du corps	Formule chimique	Densité	Poids moléculaire	Toxicité par kilogr. d'animal			OBSERVATIONS
				En volume en c.c.	En poids en gr.	En moléc.-gr.	
Benzène . . .	C_6H_6	0,899	78	0,73	0,656	0,0084	Convulsions. Hypothermie.
1° HYDROCARBURÉS.							
Mésitylène . .	$C_6H_3(CH_3)_3$ 1. 3. 5.	0,869	120	1,5	1,303	0,01085	Hypothermie.
Pseudocumène .	$C_6H_3(CH_3)_3$ 1. 3. 4.	0,894	120	2	1,788	0,01324	Id.
2° HYDROXYLÉS.							
Ac. pyrogallique	$C_6H_3(OH)_3$ 1. 2. 3.		126		0,80	0,00634	Convulsions. Hypothermie.
Phloroglucine .	$C_6H_3(OH)_3$ 1. 3. 5.		126		1	0,00793	Id.
3° COMPOSÉ TÉTRASUBSTITUÉ.							
Acide gallique .	$C_6H_2COOH(OH)_3$ 1. 3. 4. 5.		171		2	0,0111	Hypothermie.

TOXICITÉ COMPARÉE DES DÉRIVÉS TRISUBSTITUÉS ET TÉTRASUBSTITUÉ.

D'une façon générale la toxicité de ces corps est faible ; elle ne reste supérieure à celle du benzène que pour les deux dérivés hydroxylés et encore s'en rapproche-t-elle beaucoup.

Les dérivés hydrocarburés trisubstitués sont peu différents des dérivés disubstitués.

Les dérivés hydroxylés trisubstitués sont beaucoup moins toxiques que les mono- et disubstitués de la même série.

Enfin le dérivé tétrasubstitué, l'acide gallique, est peu toxique, moins toxique que le benzène.

Classification des composés étudiés, suivant leur toxicité moléculaire décroissante:

NOM DES SUBSTANCES	TOXICITÉ PAR KILOGR. D'ANIMAL (COBAYE)	
	En poids en gr.	En molécules-grammes
Métacrésol : $C_6H_4(CH_3)(OH)$	0,10	0,000925
Paracrésol : $C_6H_4(CH_3)(OH)$	0,10	0,000925
Pyrocatéchine : $C_6H_4(OH)_2$	0,15	0,00136
Hydroquinone : $C_6H_4(OH)_2$	0,20	0,00181
Résorcine : $C_6H_4(OH)_2$	0,30	0,00272
Phénol : $C_6H_5(OH)$	0,30	0,00319
Orthocrésol : $C_6H_4(CH_3)(OH)$	0,36	0,00330
Toluène : $C_6H_5(CH_3)$	0,441	0,0047
Ethylbenzène : $C_6H_5(C_2H_5)$	0,5715	0,00539
Acide métatoluique : $C_6H_4(CH_3)(COOH)$	0,74	0,00543
Acide pyrogallique : $C_6H_3(OH)_3$	0,80	0,00634
Acide salicylique : $C_6H_4(COOH)(OH)$	0,90	0,0065
Acide orthotoluique : $C_6H_4(CH_3)(COOH)$	0,90	0,00661
Acide métaphtalique : $C_6H_4(COOH)_2$	1,30	0,0077
Phloroglucine : $C_6H_3(OH)_3$	1	0,00793
Benzène : C_6H_6	0,656	0,0084
Acide paratoluique : $C_6H_4(CH_3)(COOH)$	1,20	0,00882
Acide paraphtalique : $C_6H_4(COOH)_2$	1,60	0,0096
Acide orthophtalique $(C_6H_4(COOH)_2$	1,76	0,0106
Mésitylène : $C_6H_3(CH_3)_3$	1,303	0,01085
Cumène : $C_6H_5(C_3H_7)$	1,318	0,01098
Acide gallique : $C_6H_2(COOH)(OH)_3$	2,00	0,0111
Paraxylène : $C_6H_4(CH_3)_2$	1,19	0,01128
Acide benzoïque : C_6H_5COOH	1,40	0,0114
Pseudocumène : $C_6H_3(CH_3)_3$	1,788	0,01324
Métaxylène : $C_6H_4(CH_3)_2$	1,428	0,01347
Paracymène : $C_6H_4(CH_3(C_3H_7)$	2,162	0,01613
Orthoxylène : $C_6H_4(CH_3)_2$	1,9824	0,0187
Acide métaoxybenzoïque : $C_6H_4(OH)(COOH)$	2,80	0,0203
Acide paraoxybenzoïque : $C_6H_4(CH)(COOH)$	2	0,0217

Conclusions.

1° Action physiologique.

L'action physiologique du benzène s'exerce principalement sur le système nerveux et provoque trois ordres de phénomènes : des *convulsions*, de l'*hypotonie musculaire*, de l'*hypothermie*.

L'action sur la thermogénèse est constante : tous les dérivés que nous avons étudiés déterminent de l'hypothermie, même lorsqu'ils ne sont pas administrés à dose mortelle. On peut donc légitimement admettre que c'est



au noyau du benzène qu'est dû l'abaissement de la température. D'ailleurs, tous les médicaments hypothermiques employés en thérapeutique (quinine, antipyrine, pyramidon, phénacétine, acétanilide, etc.) appartiennent à la série aromatique, c'est-à-dire renferment dans leur molécule le noyau du benzéne.

Les convulsions et l'hypotonie musculaire sont beaucoup moins constantes : nous ne les avons observés qu'avec le benzène, le toluène, et les dérivés hydroxylés : phénol, pyrocatéchine, résorcine, hydroquinone.

La substitution d'un ou de deux radicaux *hydroxylés* (phénols et diphénols) rend ces phénomènes plus intenses.

La substitution de radicaux *hydrocarburés* les diminue (toluène) ou les supprime totalement (éthylbenzène, xylènes, etc.).

La substitution du radical *carboxylé* les supprime (acide benzoïque, acides phtaliques).

La substitution simultanée dans une même molécule d'un radical *hydroxylé* et d'un radical *hydrocarburé* les augmente (crésols).

La substitution simultanée d'un radical *hydroxylé* et d'un radical *carboxylé* les supprime (acides toluiques).

2° TOXICITÉ.

Les modifications apportées à la toxicité du noyau benzène par la substitution d'un ou plusieurs des radicaux que nous avons étudiés, dépendent à la fois de la *nature du radical substitué,* de son *poids moléculaire,* du *nombre des substitutions* et de la *position de ces substitutions.* Parmi ces différents facteurs, c'est la nature du radical qui est le plus important.

A) *Nature du radical.*

Le radical OH augmente la toxicité et exalte toutes les propriétés physiologiques du noyau benzène.

Le radical COOH diminue la toxicité et supprime les convulsions de l'hypotonie.

Les radicaux hydrocarburés de la série grasse ont une action qui varie en raison inverse de leur poids moléculaire.

B) *Poids moléculaire.*

Les radicaux *méthyl* et *éthyl* augmentent la toxicité; le radical *isopropyl* la diminue. L'action du radical *éthyl* est moins intense que celle du radical *méthyl.* Donc, pour les radicaux hydrocarburés de la série grasse, *à mesure que croît le poids moléculaire du radical substitué, la toxicité diminue.*



c) *Nombre des substitutions.*

Pour les radicaux hydrocarburés, la répétition des substitutions diminue la toxicité : les dérivés disubstitués, xylènes, sont moins toxiques que le benzène et, par suite, que le toluène et l'éthylbenzène. A poids moléculaire égal, c'est le radical disubstitué qui est le moins toxique; les xylènes sont moins toxiques que l'éthylbenzène. Les dérivés trisubstitués, mésitylène, pseudocumène, ont une toxicité moindre que celle des xylènes.

Pour les dérivés hydroxylés, une double substitution augmente la toxicité: la pyrocatéchine, la résorcine et l'hydroquinone sont plus toxiques que le phénol. Trois substitutions diminuent cette action : l'acide pyrogallique et la phloroglucine, tout en étant plus toxiques que le benzène, le sont moins que les autres dérivés hydroxylés.

Donc, sauf l'exception des diphénols, la répétition d'une même substitution affaiblit l'action du noyau substitué; *les corps plurisubstitués sont moins toxiques que les monosubstitués.*

Lorsque dans une même molécule les substitutions appartiennent à des radicaux différents, *l'action physiologique du composé obtenu participe des propriétés que communique chacun de ces radicaux.*

Les crésols sont plus toxiques que le phénol et les diphénols, que le toluène, que le benzène. Le radical CH_3 et le radical OH ont tous deux la propriété d'exalter la toxicité du benzène; leurs actions se sont additionnées.

Les acides toluiques sont moins toxiques que le toluène, plus toxique que le benzène et l'acide benzoïque. Le radical COOH, qui diminue la toxicité, a contrebalancé l'action du radical CH_3 qui l'augmente.

Parmi les acides oxybenzoïques, l'acide salicylique seul suit la règle : il est moins toxique que le phénol, plus toxique que le benzène et que l'acide benzoïque. Le radical OH, qui augmente la toxicité, a contrebalancé l'action du radical COOH qui la diminue. Mais les acides méta-oxybenzoïque et paraoxybenzoïque sont moins toxiques que l'acide benzoïque; ils représentent même les corps les moins toxiques parmi ceux que nous avons étudiés. L'action du radical OH a donc été nulle. Nous signalons le fait sans pouvoir l'expliquer, et nous rappelerons à ce propos que l'on s'accorde à admettre que ces corps sont dépourvus de toute action thérapeutique (1).

(1) STOKVIS : Comptes-rendus du Congrès périodique international des sciences médicales. 6me session. Amsterdam, 1879



D) *Position des substitutions*

Dans les composés plurisubstitués, la toxicité varie suivant la position des substitutions, mais ***aucune règle ne permet de prévoir la toxicité des isomères de position.***

Si dans chaque série, on met en tête le dérivé le plus toxique, et que l'on range ensuite les autres par ordre de toxicité décroissante, on aboutit un résultat suivant :

*Para*xylène, ***méta***xylène, *ortho*xylène;
Pyrocatéchine (*ortho*), hydroquinone (*méta*), résorcine (*para*);
*Méta*phtalique, *para*phtalique, *ortho*phtalique;
*Méta*crésol et *para*crésol (toxicité égale), *ortho*crésol;
*Méta*toluique, *ortho*toluique, *para*toluique;
Salicylique (*ortho*), *méta*oxybenzoïque, *para*oxybenzoïque.

3° DÉDUCTIONS THÉRAPEUTIQUES.

L'action antithermique des dérivés du benzène peut être utilisée en thérapeutique, à condition de s'adresser aux corps qui, tout en déterminant l'hypothermie la plus marquée, sont doués de la toxicité la plus faible.

La propriété qu'ont certains de ces corps de diminuer le tonus musculaire, pourrait servir de base à une méthode thérapeutique si elle n'était liée à l'action convulsivante. On peut néanmoins se demander si ce n'est pas à cette propriété que sont dus les bons effets du traitement du tétanos par l'acide phénique dans la méthode de Baccelli.

D'une façon générale, on donnera la préférence aux corps polysubstitués; on écartera ceux dans lesquels l'action du radical OH ne sera pas contrebalancée par celle de radicaux atténuants. Enfin, certains dérivés très toxiques comme les crésols devront être rejetés de la thérapeutique.

Travail de l'Institut de Pharmacodynamie et de Thérapie de l'Université de Gand.

35. La vaccination antituberculeuse[1]

PAR

J. F. HEYMANS

Pour que la vaccination antituberculeuse, expérimentale ou clinique, mérite d'être prise en considération, une question préalable à résoudre positivement est la suivante : L'organisme de l'homme, ou celui de certains animaux, peut-il acquérir quelque immunité contre l'infection tuberculeuse? D'une part, il est absolument incontestable que, chez nombre de tuberculeux, l'infection, presque toujours légère au début, s'étend lentement mais successivement et entraîne la mort après de longues années. On doit certainement en conclure que la réaction d'immunisation, puisqu'elle n'est pas en état de neutraliser quelques bacilles, et que même durant de longues années elle ne parvient pas à surmonter la marche envahissante de la tuberculose, ne confère jamais à l'organisme un état antiinfectieux marqué qui soit comparable, même de loin, à l'immunité rapide et notable que donne une atteinte même légère de variole, de diphtérie, etc. L'immunité acquise contre l'infection tuberculeuse est donc au moins relativement minime et passagère.

Cependant, d'autre part, à moins que tout ne trompe, on arrive inévitablement à cette autre conclusion, qu'un individu atteint de tuberculose présente d'ordinaire un certain état réfractaire contre toute nouvelle extension de sa tuberculose. En effet, nous admettons tous, je crois, que

(1) Communication faite à l'Académie royale de médecine de Belgique, séance du 31 décembre 1904.



les bacilles tuberculeux virulents, dès qu'ils pénètrent en grand nombre dans l'appareil respiratoire ou digestif d'un organisme non tuberculeux, infectent ce dernier et déterminent après quelques semaines la formation de tubercules. Qui oserait, par exemple, prétendre qu'on peut porter dans la trachée d'un individu non tuberculeux des crachats tuberculeux sans qu'il en résulte une tuberculose de l'appareil pulmonaire? De même, dès que les aliments ingérés par un sujet non tuberculeux renferment des bacilles tuberculeux virulents, il apparaît endéans quelques semaines une tuberculose du tractus intestinal.

Voyez, par contre, ce qui se passe chez l'homme, ou chez la bête bovine, qui tousse et expectore des crachats renfermant en masse des bacilles tuberculeux, dûment vivants et virulents; considérez en particulier le cas qui n'est pas rare d'une tuberculose pulmonaire unilatérale bien délimitée, soit de deux à trois abcès tuberculeux en communication avec les bronches : pendant des mois et même des années, ces abcès évacuent à travers les bronches et la trachée des crachats virulents, et cela, dans nombre de cas au moins, sans que dans le reste des poumons apparaissent des tubercules nouveaux, sans que le larynx ou les ganglions cervicaux et pharyngiens deviennent tuberculeux, et, en outre, sans qu'il se manifeste une tuberculose abdominale, alors que des débris de crachats ou même les crachats en totalité, comme chez la bête bovine, sont déglutis. Comment concilier ces deux données, — l'une que l'inhalation ou l'ingestion de bacilles tuberculeux provoque l'infection chez le non-tuberculeux, l'autre que le contact continu et prolongé des crachats bacillifères avec la muqueuse respiratoire et digestive ne détermine guère d'infection nouvelle chez le tuberculeux, — à moins d'admettre que l'organisme tuberculeux présente une certaine immunité vis-à-vis d'une nouvelle infection? Cette immunité réelle mais limitée, confirmée d'ailleurs expérimentalement par des infections répétées chez le même animal, explique la guérison ou l'évolution lente de la tuberculose (1) et permet aussi d'entrevoir la possibilité de la vaccination de l'individu sain contre les infections tuberculeuses accidentelles.

Aussi, dès que Behring et Koch eurent obtenu des bêtes bovines

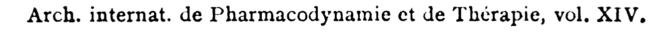
(1) Cependant, le sang d'animaux (lapins) atteints de tuberculose chronique n'est pas antituberculeux : nous avons transfusé, à des doses élevées et répétées, le sang de ces lapins à des lapins infectés par une dose rapidement mortelle, sans obtenir un revirement sensible de l'évolution tuberculeuse. (Cfr. Van den Bulcke : Arch. intern. de Pharmacodynamie et Thérapie, 1903, vol. XI, p. 148.)



ayant résisté à des doses massives de bacilles tuberculeux humains, leur ont-ils injecté des bacilles bovins, et la plupart de ces animaux ont survécu à cette infection, mortelle pour les témoins. Comme vous le savez, cette méthode de vaccination de la bête bovine par des bacilles humains est actuellement appliquée en grand par BEHRING dans les cheptels allemands (1). D'autre part, FRIEDMANN (2), ayant retiré de la tortue un bacille tuberculeux qui peut être injecté à doses très élevées à tous les mammifères sans provoquer la mort, voire même la formation de tubercules, vient d'affirmer que ces animaux sont ensuite réfractaires à l'infection par des bacilles humains ou bovins, et fournissent même un sérum plus ou moins préventif et curatif contre la tuberculose. D'après MŒLLER (3), son bacille de la timothée posséderait des propriétés analogues.

Qu'il me suffise d'avoir rappelé ces tentatives de vaccination, sans peser leur valeur et leurs inconvénients, pour en arriver à l'exposé de la méthode de vaccination que j'essaie timidement depuis plus d'un an. Utilisant le procédé de culture *in vivo* décrit par METCHNIKOFF, j'ai introduit dans des sacs de moelle de roseau, du bouillon ou de l'exsudat ensemencé par des bacilles bovins ou humains les plus virulents, puis placé ces sacs, hermétiquement fermés et bien lavés, dans la cavité péritonéale ou sous la peau d'animaux, soit jusqu'ici chez vingt-cinq cobayes, septante-six lapins et dix bêtes bovines. Voyons les résultats de ces expériences :

A part quelques rares infections accidentelles, tous les animaux ont survécu à cette opération. Chez quelques-uns les sacs éclatent; dès lors le contenu bacillifère infecte les viscères abdominaux et détermine ainsi une tuberculose d'ordinaire mortelle à brève ou longue échéance. Mais chez la plupart des animaux, les sacs restent intacts et conservent, enfermés en leur intérieur, tous les bacilles tuberculeux; extérieurement, ils s'entourent d'une membrane conjonctive bien vascularisée, tandis qu'intérieurement les bacilles se multiplient abondamment, forment des amas compacts et tapissent la paroi interne du sac de roseau d'une couche continue et épaisse de bacilles. Après quelques semaines, on trouve dans ces sacs une matière épaisse, jaune grisâtre, formée en grande partie de bacilles, dont aucun n'a traversé la membrane du sac, comme aussi aucun élément cellulaire n'a pénétré à l'intérieur du sac, ainsi que le démontrent les coupes microscopiques.



(1) Cfr. Beitrage z. exp. Therapie, 1904, H. 8.

(2) Cfr. Deutsche mediz. Wochenschr., 1904, S. 1673.

(3) Cfr. Zeitschr. f. Tuberkulose, 1904, Bd. V, S. 206.

Donc à l'intérieur de ces sacs, il s'est produit une multiplication abondante de bacilles, en même temps que le contenu s'est épaissi, grâce aux phénomènes de diffusion qui ont eu lieu entre le contenu du sac et la gaîne vasculaire environnante. Ces bacilles, comme ceux qui se développent en pellicule sur le bouillon, sécrètent des toxines qui, d'après DJOUNSKOWSKY (1), « diffusent en grande partie à travers la membrane osmotique » du sac et vont imprégner l'organisme, comme le font les tuberculines, chauffées ou non, injectées sous la peau. Bref, les bacilles qui se multiplient à l'intérieur des sacs, placés dans la cavité péritonéale, déverseraient ainsi continuellement dans l'organisme de l'animal porteur du sac des produits de sécrétion, comme le font aussi les bacilles qui se trouvent enfermés dans les tubercules, mais avec cette différence que ces derniers bacilles peuvent nécrotiser de plus en plus le tubercule, s'en échapper et produire une tuberculose de plus en plus généralisée, devenant finalement mortelle.

Au contraire, les bacilles tuberculeux des sacs y restent enfermés; du moins avons-nous observé, chez les cobayes et les lapins, qu'après six à neuf mois encore, la paroi du sac n'avait laissé passer aucun bacille, qu'il n'existait aucun tubercule abdominal et que l'animal après ce long laps de temps était des mieux portants.

Quels que soient du reste les échanges réciproques entre les bacilles du sac et l'organisme, au point de vue de la vaccination antituberculeuse préventive d'abord, la question de fait à résoudre est la suivante : Les animaux porteurs de sac, à bacilles tuberculeux très virulents et très nombreux, sont-ils plus résistants contre une infection tuberculeuse que des animaux témoins?

Chez vingt cobayes et trente-sept lapins, deux à huit mois après l'introduction du sac, en même temps qu'à des séries de témoins, nous avons donc injecté, par voie intraveineuse aux lapins, par voie péritonéale aux cobayes, des doses relativement élevées de culture pure de bacilles tuberculeux, ou d'émulsion d'organes tuberculeux. De ces expériences, il résulte déjà que les animaux porteurs de sac peuvent parfaitement mourir encore par infection tuberculeuse, parfois rapidement; que si on les tue après un à deux mois, on trouve des lésions tuberculeuses, dans le poumon chez le lapin, dans les viscères abdominaux chez le cobaye; en un mot, l'immunité ainsi acquise par ces animaux est au moins également limitée et n'empêche point la formation de tubercules par une infection d'émulsion de bacilles. Cependant, si l'on considère que les bacilles morts tuberculisent

(1) Arch. des Sciences biologiques de Saint-Petersbourg, 1903, t IX, p. 43

également et que l'immunité d'un organisme tuberculeux, voire même guéri, est également limitée, nous ne pouvons pas conclure de ces résultats négatifs que les animaux porteurs de sac ne présentent aucune immunité contre l'infection tuberculeuse : de fait, — mais sans vouloir aucunement exagérer ou généraliser la portée de ces résultats positifs, — un certain nombre de lapins et quelques cobayes ont mieux supporté, après introduction du sac, une et même plusieurs injections de bacilles virulents, et cela à des doses rapidement mortelles pour nombre de témoins; au point de vue de la survie au moins, il parait donc y avoir une certaine influence; mais, *quoad vitam*, il y a des réserves à faire, attendu que la durée d'observation n'est pas encore suffisamment prolongée.

Les dix bêtes bovines chez lesquelles nous avons placé des sacs(1) à bacilles bovins très virulents étaient atteintes à ce moment de tuberculose, car elles avaient présenté la réaction caractéristique de la tuberculine, Quatre d'entre elles, ayant déjà atteint un engraissement suffisant, ont été abbattues récemment, soit quatre mois et demi après le placement du sac. Chez trois d'entre elles, nous n'avons trouvé que quelques lésions tuberculeuses, toutes absolument crétifiées et encapsulées. Chez la quatrième bête, au contraire, les lésions tuberculeuses, surtout de la plèvre, étaient très étendues, mais elles peuvent, à notre avis, malgré certaines apparences contraires, être considérées comme plutôt en régression. Bref, ces expériences n'excluent point la possibilité d'obtenir ainsi la vaccination antituberculeuse, curative, chez la bête bovine tuberculeuse.

Cette communication a surtout pour but de faire connaître l'application de la culture de bacilles tuberculeux, ou autres(2), dans des sacs placés dans le péritoine ou sous la peau, à l'effet d'immuniser éventuellement ainsi l'organisme tout entier par les sécrétions diffusibles des bacilles. Pour préciser complètement la valeur de cette méthode de vaccination antituberculeuse, préventive et curative, il faudra encore de nombreuses séries d'expériences, qui demanderont beaucoup de temps et beaucoup d'argent, et je ne sais si je pourrai disposer de l'un et de l'autre.

---

(1) Dans la cavité péritonéale chez trois bêtes, et sous la peau derrière l'épaule chez les sept autres.

(2) Ces mêmes expériences de vaccination par sac avec le vaccin antivarioleux ont été instituées par MM. De Waele et Sugg, et les résultats positifs en seront publiés prochainement.



Istituto di Patologia speciale medica della R^{a} Università di Palermo.

Influenza delle sostanze emolitiche sulla glicogenesi epatica

DEL

Dr PITINI ANDREA,
Docente di Farmacologia.

È noto da un pezzo come le sostanze emolitiche, capaci cioè di distruggere i globuli rossi del sangue, esercitano una spiccata influenza sulla funzione biligenetica e sulla funzione marziale del fegato. Infatti molte di tali sostanze (idrogeno arsenicale, acido pirogallico, idrazina e suoi derivati, nitrobenzolo, toluilendiammina, anilina, etc.) aumentano la bilirubina e la quantitá di ferro immagazzinata nel fegato e modificano la secrezione biliare stessa.

A me è parso interessante, e da diversi punti di vista, ricercare quale influenza tali sostanze esercitano sopra un'altra tra le principali funzioni del fegato, la glicogenetica. A tal fine avvelenati degli animali con alcune sostanze emolitiche : pirogallolo, fenilidrazina, parafenilendiammina, ho determinato il contenuto glicogenico del fegato.

In talune esperienze ho anche tenuto conto della quantità di glucosio del sangue, per vedere come si modifica la glicoemia in rapporto alle variazioni della glicogenesi epatica nella emolisi.

Il metodo adottato per il dosamento del glicogeno (Garnier) è stato il seguente : Appena morto l'animale si stacca rapidamente il fegato. A 20 grammi di organo si aggiungono 10 c.c. di vetro triturato finamente e 10 c.c. di acido tricloracetico al 4 %. Si tritura tutto in un mortaio sino a che si ottiene una fine poltiglia, e si aggiungono, mentre si tritura, 40 c.c. di acido. Dopo mezz'ora di contatto si filtra. Si lava il mortaio con 10 c.c. di acido che si versa sul filtro. Si pone quindi il filtro con il suo contenuto



nella concavità di un pressa limone, guarnito di un quadrato di flanella sottile, e si spreme fortemente.

Quando la massa non dà più liquido, da una parte si versa il liquido di espressione sopra un piccolo filtro e dall'altra si toglie il residuo dalla flanella e lo si rimette nel mortaio, aggiungendo 15 c.c. di acido tricloracetico in soluzione al 2 %. Si tritura e si riunisce tutta la sostanza nuovamente sulla flanella. Si lava il mortaio con 5 c.c. di acido e si spreme tutto. Si ripete questa operazione per altre tre volte e si ottengono così 140 c.c. di liquido. Dopo 5 spossamenti la poltiglia contiene solo tracce di glicogeno.

I filtrati riuniti si addizionano con due volumi di alcool a 95°, si agita e si lascia in riposo per 12 ore o più. Dopo questo tempo si filtra su filtro pesato, si lava con alcool, poi con etere, si secca e si pesa.

Per la determinazione del glucosio nel sangue ho seguito le osservazioni del DASTRE(1) circa la estrazione dal sangue con alcool che dà i risultati migliori. Ho fatto quindi il dosaggio precipitando le sostanze albuminoidi con alcool, evaporando a bagno maria, riprendendo con acqua distillata il residuo e procedendo all'analisi con il liquido cupropotassico. A questo scopo ho adoperato il liquido di Violette ferrocianurato all' 1 ‰, in diluzione tale che 10 c.c. di questo corrispondano a 5 mgr. di glucosio. La soluzione era previamente titolata con glucosio puro. Tralascio di trascrivere minutamente i risultati di tutte le esperienze, accennando solo in breve a quelli principali.

Come animali da esperimento ho scelto i cani; come sostanze emolitiche ho adoperato, come ho detto sopra, il pirogallolo, la fenilidrazina, la parafenilendiammina.

La quantità di glicogeno del fegato varia, come si sa, secondo le specie animali. I risultati dei varî autori oscillano da gr. 1,5 a gr. 4 per cento. In una determinazione da me fatta nel fegato di un cane di kgr. 5,600 ho trovato gr. 1,8 di glicogeno per cento

In un cane di kilogr. 4 si iniettano per via ipodermica, a giorni alterni, centigr. 50 di acido pirogallico. Dopo la 4ª iniezione si procede all'esame chimico del fegato e si riscontrano tracce di glicogeno non dosabili.

In un altro cane di kilogr. 6,400 si ripetono le iniezioni di acido pirogallico come nell'animale precedente ed il contenuto glicogenico del fegato fu di gr. 0,38 %.

Ad una cagna di kilogr. 5,500 si iniettarono per via ipodermica

(1) Arch. de Physiol., 5a serie, p. 532.



4 centigr. di cloridrato di fenilidrazina in 5 c.c. di acqua, a giorni alterni. All'esame chimico del fegato non si è riscontrata presenza di glicogeno. Solo la prima porzione del liquido di espressione della poltiglia epatica diede una lieve opalescenza trattata con alcool.

In un cane di kilogr. 8, in cui fu ripetuto l'avvelenamento con cloridrato di fenilidrazina, nel fegato si riscontrarono solo tracce di glicogeno e nel sangue carotideo gr. 0,42 ‰ di glucosio.

Ad un cane di kilogr 6 si iniettano sotto cute, giornalmente centigr. 15 di parafenilendiammina MERCK. Al 3º giorno si dosa il contenuto in glucosio del sangue estratto dalla carotide e si trava gr. 0,64 ‰ di glucosio, mentre il fegato contiene gr. 0,44 % di glicogeno.

Nel fegato di un altro cane, avvelenato ugualmente con parafenilendiammina si riscontrò un contenuto in glicogeno di gr. 0,56 %.

Come fenomeni generali in questi animali si riscontra, rono quelli già osservati da altri sperimentatori : colorazione itterica delle sclere vomito, urine scarse di colore rosso scuro, emoglobinuria, presenza di pigmenti biliari, forte diminuzione della temperatura.

Dunque i risultati suesposti possono così riassumersi :

Pirogallolo-glic.		epat.	tracce.	
»	»	»	gr. 0,38 %.	
Fenilidrazina	»	»	tracce.	
»	»	»	tracce;	gluc. del sangue gr. 0,42 ‰.
Parafenilendiammina		»	gr. 0,44 %	» » » gr, 0,64 ‰.
»	»	»	gr. 0,56 %.	

Da queste esperienze risulta che i veleni emolitici fanno diminuire notevolmente o quasi scomparire il glicogeno epatico e corrispondentemente determinano una diminuzione nel contenuto in glucosio del sangue A che cosa deve attribuirsi questa diminuzione del glicogeno epatico, effetto dell'avvelenamento emolitico? Evidentemente o a maggiore consumo o a minore produzione.

Non si tratta di maggiore consumo perchè queste sostanze avide di O diminuiscono il metabolismo organico e noi sappiamo che il consumo del glicogeno è direttamente proporzionale all'attività degli scambi. Che si tratti poi di minore produzione puó ricavarsi dal fatto che i veleni emolitici se in un primo grado della loro azione inducono delle alterazioni semplicemente funzlonali nella cellula epatica, determinano poi delle alterazioni morfologiche più o meno gravi come si rileva dalle recenti ricerche di RAVENNA e GENTILI (1).

(1) Sperimentale, nº 1, 1984



Questa diminuzione della glicogenesi epatica indotta dai veleni emolitici, ci spiega il perchè essa si ha pure nella infezione carbonchiosa, come risulta dalle esperienze di ROGER (1), COLLA (2), D'AMATO (3), perchè come si sa i bacilli del carbonchio sono molto avidi di O, tanto che nella setticemia carbonchiosa grave il sangue ha il colore nerastro del sangue venoso (BÖLLINGER e tanti altri); di più in questa infezione la cellula epatica è gravemente alterata (D'AMATO) e quindi il glicogeno che essa elabora diminuisce o scompare. E ci spiega la particolare gravità di questa e di altre infezioni, in cui la funzione glicogenetica è più o meno lesa, poi chè si sa per numerose esperienze che tale funzione è intimamente connessa con la funzione antitossica e protettiva del fegato. Infatti il ROGER (1887) dimostrò che un fegato privo di glicogeno non protegge l'organismo contro gli alcaloidi, ed inversamente, se è ricco di sostanza glicogenica ha un potere protettore assai spiccato, e vide nel glicogeno epatico un potente strumento di difesa contro l'infezione carbonchiosa stessa.

Anche il COLLA viene a questa conclusione. Questo autore, nel 1896, trovò che nelle intossicazioni tetanica, difterica, carbonchiosa, etc, il glicogeno epatico va progressivamente diminuendo fino a scomparire con la morte dell'animale. La temperatura decresce fino ad ipotermia marcata. Egli ammette che il glicogeno ha grande importanza nelle infezioni; esso preserva l'organismo dalla invasione rapida dei germi infettivi e ne paralizza l'azione venèfica.

Avanto a questi risultati se ne trovano nella letteratura altri differenti come quelli di D'AMATO.

Questo autore nel 1898 ritornando con esperimenti sull'argomento concluse che non si ha il diritto di attribuire con sicurezza al glicogeno epatico un potere protettore contro il carbonchio.

Se durante il corso della infezione carbonchiosa diminuisce o scompare il glicogeno epatico nulla vi è di straordinario se si pensa che il glicogeno é un prodotto dell'attività della cellula epatica che nella infezione carbonchiosa é gravemente colpita.

Mi riservo di ritornare con ulteriori esperienze direttamente su questo importante argomento dei rapporti che passanotra emolisi funzione glicogenetica e funzione protettiva del fegato.

(1) Arch. de phys., 1894.
(2) Arch. sc. med., vol. XX.
(3) Policlinico, 17, 1898.

Recherches expérimentales sur l'action dynamique de la thermodine

PAR

LE Dr G. D. SPINEANU,
ancien chef des travaux à l'Institut de Physiologie de Bucarest.

La thermodine a été étudiée en 1893 par VON MERING et en 1894, par SCHMIDT, et son élève BONNEVILLE, qui en a fait le sujet de sa thèse.

La thermodine dérive de la quinoléine, c'est un éther éthylique de l'acide acétyléthoxyphénilcarbamique.

$$C_6H_4 < \begin{matrix} OC_2H_5 \\ Az < \begin{matrix} COCH_3 \\ COO_2H_5 \end{matrix} \end{matrix}$$

La thermodine se présente sous la forme de cristaux blancs, inodores et insipides ou, suivant SCHMIDT, un peu amers; elle est soluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme, dans l'eau froide $^1/_{2600}$, dans l'eau bouillante $^1/_{450}$; elle est aussi soluble dans l'acide lactique au-dessus de 35°. Avec les autres acides organiques ou anorganiques, la thermodine donne différentes réactions de coloration, par exemple, avec l'acide chromique et l'acide chlorhydrique, elle donne une coloration jaune qui passe au vert.

D'après les auteurs nommés ci-dessus, la thermodine est assez rapidement absorbée, mais elle s'élimine très lentement en se décomposant dans l'organisme en amido-phénol, ou en un dérivé de l'amido-phénol, grâce auquel SCHMIDT a cherché à expliquer l'action antithermique de la thermodine.

Des expériences faites sur les lapins et les grenouilles, et des observations cliniques de SCHMIDT et BONNEVILLE, il résulte que la thermodine est peu toxique, que c'est un antithermique ayant une action plus intense chez les fébricitants que chez les hommes bien portants.

SCHMIDT a fait des expériences avec la thermodine sur des tuberculeux, dans la fièvre typhoïde et dans la pneumonie.

Dans tous ces cas, Schmidt a obtenu un abaissement de la température. De ces expériences et observations cliniques, Schmidt conclut que la thermodine est un antithermique sans danger, à action constante, mais peu considérable, lente à se produire, mais assez prolongée (1).

I. Coefficient toxique de la thermodine.

Pour mieux connaître la toxicité de la thermodine, j'ai fait des expériences sur les chiens par la voie digestive et par injections sous-cutanées. Par la voie digestive, j'ai pu introduire, avec la sonde dans l'estomac des chiens, jusqu'à 5 grammes de thermodine par kilogramme du poids du corps. Voici deux de mes expériences faites dans ce but :

Expérience I.

15 juin 1901. Chien, poids 9,700 kilogr. A 8 h. 30' du matin, je lui introduit par la sonde dans l'estomac, 10 gr. de thermodine mélangée avec de l'eau. Le chien est laissé libre, on lui donne à manger et on prend sa température 3 fois par jour, toutes les 8 heures.

Pendant 24 heures, je n'ai observé aucun trouble de l'organisme; pas de vomissements, pas de nausées; l'animal a de l'appétit, et la température n'a subi aucune modification.

Le lendemain (16 Juin), à la même heure (8 h. du matin), j'ai introduit dans l'estomac du même chien, 20 gr. de thermodine. L'observation a été faite comme le jour précédent. Mêmes constatations.

Le 22 Juin, à la même heure (8 h. du matin), j'ai encore introduit 30 grammes de thermodine dans l'estomac du même animal. Même procédé d'observation. Je n'ai pu observer d'autre trouble organique qu'une indisposition. L'état général de l'animal laissait à désirer, et la température avait subi un abaissement de 1/2 degré.

J'ai alors supprimé la thermodine; j'ai continué l'observation sur le chien pendant 10 jours. Dès le lendemain de la suppression de la thermodine, l'état d'indisposition disparaît, le chien est et continue à être bien portant; mais la température se maintient abaissée de 1/2 degré pendant les 6 jours suivants, puis elle revient au même niveau qu'auparavant.

Expérience II.

25 juin 1901. Chien noir, poids 10 kilogr. 100 gr. A 8 h. du matin, j'introduis en une fois, dans l'estomac, 30 gr. de thermodine mélangée avec de l'eau. A 11 h. du matin, je donne du lait à l'animal; à 6 1/2 h. du soir, la température n'a subi aucune modification; pas de troubles digestifs. Le lendemain (26 juin), à la même heure (8 h. du matin), j'introduis 40 grammes de thermodine mélangée avec de l'eau. Le chien est laissé en observation, la température est prise trois fois par jour, toutes les huit heures.

L'animal présente une légère hypothermie, un état de prostration, il boit du lait,

---

(1) G. D. Spineanu : *Action pharmacodynamique de la Thermodine dans le paludisme et autres maladies fébriles*, 1904.



mais il refuse de la viande et du pain; dans le tube digestif, se passe quelque chose qui le fait souffrir.

Le troisième jour à la même heure (8 h. du matin), je donne à l'animal 50 gr. de thermodine et je continue l'observation.

L'état du jour précédent se maintient avec les mêmes symptômes plus accentués. État de prostration, quelques troubles digestifs (mais pas de diarrhée, ni de constipation), l'animal a deux selles par jour, l'hypothermie 0°—1°,3 se maintient pendant 5 jours, puis la température revient à l'état normal.

J'ai supprimé la thermodine, et l'animal a été laissé 15 jours en observation. Pendant ce temps je n'ai pas observé de troubles organiques autres que les précidents; ils ont disparu lentement et l'un après l'autre, de sorte que, au bout de 15 jours, l'animal ne présentait aucun symptôme, comme s'il n'avait pas pris de thermodine.

II. Administration de la thermodine par injections sous-cutanées.

J'ai cherché à administrer la thermodine par injections sous-cutanées, mais j'ai éprouvé des difficultés, à cause de l'insolubilité de la thermodine. *Donc la seule voie pour l'administrer thérapeutiquement, c'est le voie digestive, à cause de l'insolubilité de la thermodine.*

III Equivalent thérapeutique de la thermodine.

Nous avons dit que la thermodine, à cause de son insolubilité, présente beaucoup de difficultés pour les expériences. La seule voie qui puisse servir thérapeutiquement pour l'administration de la thermodine, c'est la voie digestive; toutes les autres restent impuissantes.

On a vu que nous avons donné jusqu'à 5 grammes de thermodine à des chiens, pour 1 kilogr. du poids du corps. Cependant nous n'avons pas obtenu de phénomènes propres d'intoxication.

Donc, quelle que soit la quantité de thermodine administrée, une partie seulement est dissoute par les acides digestifs, et absorbée; le reste passe inaltéré par le tube digestif et est expulsé avec les matières fécales.

En 1901, quand j'ai employé pour la première fois la thermodine, j'ai commencé par de petites doses 1 gr. — 1,50 gr. par jour.

J'ai observé plusieurs fois que ces doses ne suffisaient pas.

Après de nombreux tâtonnements, j'ai pu établir quelques formules et quelques règles relativement à l'administration de la thermodine. Ainsi :

1) *Il faut toujours commencer par des doses un peu élevées, 3—5 grammes par jour, jusqu'au moment où la température se rapproche de l'état normal. Il faut alors diminuer graduellement la dose jusqu'à un gramme et quelque fois, surtout chez les enfants, à un demi-gramme par jour.*

2) *Dans les fièvres continues, souvent il suffit d'administrer la thermodine pendant trois jours; quelquefois cependant, il faut plusieurs jours.*



3) *Dans les fièvres intermittentes, on a besoin de prolonger d'une manière continue l'administration de la thermodine, de façon qu'elle comprenne au moins 2 ou 3 accès de fièvre. C'est-à-dire que, dans les fièvres quotidiennes, il faut administrer la thermodine au moins pendant 3 jours, dans les fièvres tierces, au moins 3—5 jours; dans les fièvres quartes, au moins 5—7 jours et quelquefois 9 jours.*

4) *Dans les fièvres intermittentes, l'administration de la thermodine doit être commencée pendant l'accès même, et continuée de façon que le traitement occupe au moins 3 accès.*

5) *J'ai réussi avec la thermodine dans tous les cas de fièvre, même dans un cas de fièvre continue, chez une dame très faible, anémique et enceinte de 7 mois. Cette dame avait pris de la quinine pendant quelques jours, mais sans aucun effet; alors je lui ai donné de la thermodine en assez grande quantité. Au commencement, la fièvre paraissait rebelle au traitement, mais au bout de quelques jours, — et après une bonne dose de thermodine — la fièvre a disparu. C'est le cas le plus rebelle que j'ai rencontré dans l'administration de la thermodine.*

VI. Substances associées au traitement par la thermodine.

J'ai été quelque fois forcé d'associer la thermodine avec les purgatifs chez les personnes souffrant de constipation, et avec les eupeptiques chez les personnes souffrant de dyspepsies.

Comme eupeptiques, j'ai employé la thermodine associée avec le *chlorure d'acétyle* chez les hypopeptiques.

A la vérité, chez les personnes anémiques, débiles, neurasthéniques, qui souffrent d'inappétence, etc., le *chlorure d'acétyle* aide beaucoup au traitement par la thermodine.

Chez ces personnes, le chlorure d'acétyle a une double action :

a) *Dissolvante sur la thermodine, par ses acides de décomposition; et*

b) *Peptonisante sur les substances alimentaires.*

J'ai toujours employé le chlorure d'acétyle en solution aqueuse, une partie de chlorure d'acétyle pour deux parties d'eau distillée.

On mélange le chlorure d'acétyle avec l'eau, de sorte que le gaz acide chlorhydrique, qui se développe, reste dissous dans l'eau.

On prend 20—40 gouttes de ce mélange qu'on verse dans un verre d'eau (150 c.c) bien sucrée, et on y met 0,30—0,40 gr. pepsine pure.

V. Absorption de la thermodine.

La thermodine étant un corps très peu soluble dans l'eau, il devait s'en suivre que l'absorption se produisit très peu ou pas du tout. Cepen-



dant, grâce à l'acidité du suc gastrique, elle peut se dissoudre en partie et peut être plus ou moins absorbée.

L'absorption de la thermodine peut se faire rapidement, comme l'ont montré VON MERING et SCHMIDT.

Moi-même, j'ai fait beaucoup de recherches sur ce sujet, en prenant comme critérium la manifestation des effets de la thermodine. Voici mes conclusions :

Quand la thermodine est administrée au début de la maladie, ou bien aux personnes avec hypéracidité gastrique, elle peut se dissoudre en quantité presque suffisante et être absorbé pour exercer ses actions thérapeutiques. Chez les personnes maigres, anémiques, cachectiques, hypopeptiques, etc., la thermodine, quand elle est administrée seule, quelle que soit la quantité employée, ne produit qu'un effet très faible. En pareils cas, l'augmentation de l'acidité du suc gastrique, par l'emploi des acides, comme l'augmentation de la quantité des sucs digestifs, nous fournissent des résultats réels et presque infaillibles. Les moyens que j'ai employés dans ce but sont très simples : avant d'administrer la thermodine, je donne au malade quelque chose à manger, par exemple : un peu de pain, ou un morceau de viande ; au bout de 5 à 10 minutes, je lui donne la thermodine, et immédiatement après, 20—30 gouttes d'une solution de chlorure d'acétyle 1/3(1) *dans 150 c.c. d'eau bien sucrée. Ce mélange forme une limonade très agréable à boire et utile au malade. Les résultats obtenus par le chlorure d'acéthyle sont supérieures aux résultats obtenus par l'emploi d'autres acides organiques ou anorganiques, que j'ai essayés, et surtout de l'acide chlorhidrique et de l'acide acétique etc. Voilà pourquoi, presque dans toutes mes observatsons, j'ai employé le chlorure d'acityle.*

L'emploi du chlorure d'acétyle n'est jamais nuisible, mêmes aux personnes hyperpeptiques.

VI. Elimination de la thermodine.

L'élimination de la thermodine se fait par l'urine et la transpiration. On peut même juger plus exactement de la rapidité de l'absorption de la thermodine par son élimination.

A la vérité, quand la thermodine est administrée en solution alcoolique acidulée (voir l'action diurétique de la thermodine), j'ai pu constater son élimination par l'urine au bout de 10 minutes.

L'élimination de la thermodine se constate par la réaction de l'indophénol (HINSBERG et TREUPEL).

(1) G. D. SPINEANU : *Recherches expérimentales sur l'action eupeptique du chlorure d'acétyle* (Journal de physiologie et de pathologie générale. n° 6. 1901) *et sur l'action pharmacodynamique du chlorure d'acétyle* (Archives italiennes de Biologie, 1902).



Réaction de l'indophénol (1).

D'après l'indication de Hinsberg et Treupel, elle se fait ainsi : on met de l'urine (j'en prends de coutume 10 c.c.) dans une éprouvette; on y verse 1—2 c.c. acide chlorhydrique; on fait bouillir, puis on laisse refroidir; on verse dans le mélange 3—5 gouttes d'acide phénique et 1—2 gouttes d'acide chromique 3 %; le mélange prend une coloration rouge.

Sur ce mélange on verse goutte à goutte de l'ammoniaque; immédiatement, on voit se former, entre les deux liquides (l'ammoniaque et le mélange), un anneau vert-bleuâtre.

Quand la quantité de thermodine, qui s'élimine par l'urine, est trop petite, alors l'anneau n'est pas bien visible. En pareil cas, voici comment je procède : je fais la réaction de l'indophénol avec l'urine prise avant l'administration de la thermodine, puis avec l'urine prise au moment désiré, par exemple : 10 minutes après l'administration de la thermodine; dans l'un et l'autre cas, on ne peut pas distinguer l'anneau. Mais, en laissant les deux éprouvettes à l'air libre pendant 12—24 heures, nous verrons l'ammoniaque de l'éprouvette qui contient l'urine prise après l'administration de la thermodine, prendre une coloration bleuâtre et l'ammoniaque de l'éprouvette qui contient l'urine prise avant l'administration de la thermodine, prendre une coloration rougeâtre empruntée du mélange qui est au-dessous.

Dans l'urine on peut constater des traces de thermodine, même 24 heures après l'administration de la thermodine.

VII. Action diurétique de la thermodine.

Mes observations cliniques détaillées ont attiré mon attention sur l'action diurétique de la thermodine. Alors, pour m'en convaincre, j'ai fait les expériences suivantes :

Expérience IV.

Le 23 juillet 1903, se présente à la visite le soldat Bucur Gheorghe, de la division des gendarmes à cheval, se plaignant de mal à la tête et d'un peu de chaleur (temp. 38°). Je l'ai gardé à l'infirmerie et l'ai fait uriner à 9 h. 20' du matin; cette urine a été jetée. Ensuite, j'ai recueilli son urine, toutes les dix minutes jusqu'à 9 h. 40' du matin.

A cette heure (9 h. 40'), je lui ai administré 1 gr. de thermodine, dissoute dans 15 gr. d'alcool, 20 gouttes d'une solution de chlorure d'acétyle 1/3 (une partie de chlorure d'acétyle pour deux parties d'eau distillée) et 100 c.c. d'eau bien sucrée.

J'ai continué à recueillir l'urine toutes les 10 minutes jusqu'à 11 h. 30' du matin.

(1) Bulletins et Mémoires de la Soc. de thérapeutique. 1894, p. 208.



J'ai pris tous ces échantillons, au nombre de 13 et j'ai dosé, dans chaque échantillon, la quantité d'urine, la quantité d'urée; puis j'ai cherché la réaction de l'indophénol et la couleur.

Voici les résultats de ces recherches :

TABLEAU I.

N° courant	Heure	Quantité d'urine en c.c.	Quantité d'urée pour mille	Réaction de l'indophénol	Couleur	OBSERVATIONS
1	9,30 du mat.	24	17,654	négativ	jaune-orangé	Dans les échantillons 3 et 4, les anneaux des analyses ne sont pas bien visibles, mais, si nous les laissons 12—14 heures à l'air libre, nous verrons ces anneaux prendre une couleur bleuâtre, tandis que dans les échantillons 1 et 2, l'ammoniaque conserve la couleur qu'elle avait au moment de l'analyse.
2	9,40 »	24	17,654	»	»	
3	9,50 »	25	13,871	»	»	
4	10,00 »	34	10,088	peu visible	jaune-clair	
5	10,10 »	46	8,827	bien visible	aqueuse	
6	10,20 »	49	3,783	intense	»	
7	10,30 »	54	2,522	très intense	»	
8	10,40 »	59	2,522	»	»	
9	10,50 »	59	2,522	»	»	
10	11,00 »	59	2,522	»	»	
11	11,10 »	56	2,522	»	»	
12	11,20 »	52	3,783	intense	orangée	
13	11,30 »	51	5,044	»	»	

Par ces expériences on peut voir que, sous l'influence de la thermodine :

1) *la quantité d'urine est plus de deux fois plus grande que la quantité obtenue avant l'administration de la thermodine ;*

2) *la quantité d'urée décroît en proportion de l'augmentation de la quantité d'urine, et s'accroît quand cette quantité commence à diminuer.*

Les mêmes résultats sont obtenus quand on administre la thermodine en poudre associée avec le chlorure d'acétyle.

Voici l'une des expériences que j'ai faites pour le démontrer :

Expérience V.

Lundi, 11 août 1903, le soldat Jonescu Vasile, division des gendarmes à cheval, de la classe 1903, entre à l'infirmerie avec une plaie contuse. Après sa guérison, je lui ai donné 3 grammes de thermodine, comme il suit :

Jeudi, 14 août 1903, à 4 h. du matin, il a uriné et son urine a été jetée. Puis on a recueilli l'urine produite pendant une heure (de 4 à 5 heures du matin). A 5 heures du matin, on lui a donné du pain, puis 1 gr. de thermodine et 30 gouttes de solution de chlorure d'acétyle (une partie de chlorure d'acétyle pour deux parties d'eau). A 5 h. 30′ du matin, on lui a répété la même dose de thermodine et de chlorure d'acétyle. A 6 h. du



matin on a recueilli l'urine produite pendant une heure (de 5 à 6 heures du matin) dans la bouteille nº 2 : puis immédiatement après, on lui a donné un gramme de thermodine et 30 gouttes de la solution de chlorure d'acétyle. A 7 heures du matin, on a recueilli l'urine dans la bouteille nº 3, et à 8 heures du matin, on a recueilli l'urine dans la bouteille nº 4. J'ai examiné l'urine de ces quatre échantillons et voici le résultat :

TABLEAU II.

Nº courant	Quantité d'urine pendant 1 h. en c.c.	Quantité d'urée pour 1000	Réaction de l'indophénol	Couleur de l'urine	OBSERVATIONS
1	70	15,132	négative	jaune-orangé	Pendant ces 4 heures le soldat est resté éveillé, sans manger et sans boire.
2	157	10,088	positive	jaune-aqueuse	
3	180	6,305	»	aqueuse	
4	233	5,044	»	»	

On peut conclure de ces expériences, que :

1) *La quantité d'urine éliminée s'accroit proportionnellement à la quantité de thermodine absorbée, et décroit aussi proportionnellement à la quantité de thermodine éliminée de l'économie ;*

2) *L'absorption et l'élimination de la thérmodine sont plus rapides quand la thermodine est administrée en conditions de solubilité ;*

3) *L'élimination de la thermodine commence 10 minutes après son administration ;*

4) *La quantité d'urée suit une courbe analogue, mais inverse, à la courbe que suit la quantité d'urine. C'est-à-dire que la quantité d'urée pour 1000, est inversement proportionnelle à la quantité d'urine éliminée.*

5) *La couleur de l'urine change : de jaune-orangé elle devient lentement aqueuse, pendant un certain temps, puis redevient jaune-orangé. Elle suit une courbe analogue et proportinnnelle à la courbe de la quantité d'urine éliminée. Donc les matériaux colorants de l'urine ont le même sort que la quantité d'urée éliminée.*

CONCLUSION GÉNÉRALE : **La thermodine administrée aux personnes saines, en conditions absorbables, produit une légère diurèse, qui croît et décroît proportionnellement à la quantité de thermodine absorbée et éliminée.**

VIII. Influence de la thermodine sur la nutrition.

Dans les expériences, comme dans la plupart des observations cliniques, j'ai cherché à connaitre les variations de l'urée dans les urines des animaux soumis aux expériences, ou des hommes soumis au traitement de la thermodine.

Dans les expériences sur les chiens, j'ai été souvent embarrassé, à

cause de la difficulté, qui existe d'avoir les quantités exactes d'urine; mais chez les hommes, j'ai eu des résultats très précis, *quand j'ai respecté les règles de la collection et de l'analyse de l'urine.*

Par toutes ces expériences et observations cliniques, je me suis convaincu que la thermodine diminue la quantitée d'urée éliminée en 24 heures.

Je citerai 2 exemples pris dans les observations cliniques; ils suffiront, car le résultat a été le même dans toutes les autres.

EXEMPLE. — La malade P. (1) J'ai pris son urine pendant 8 jours de suite, en 8 échantillons; chaque échantillon contenant l'urine d'une journée.

Échantillon A contient l'urine de 24 h. avant l'administration de la thermodine.
» B » » » le premier jour de l'admin. de la thermodine.
» C » » » le deuxième jour.
» D » » » le 3e jour.
» E » » » après l'interrupt. de la therm. 1r jour.
» F » » » » » » » 2e »
» G » » » » » » » 3e »
» H » » » » » » » 4e »

En dosant l'urée dans chaque échantillon, j'ai trouvé les résultats suivants :

TABLEAU III.

Échantillons	Quantité d'urine recueillie en 24 heures en c.c.	Quantité d'urée en 24 heures en gr.	Réaction de l'indophénol	Traitement	OBSERVATIONS
A	470	18,87	négative	aucun	La malade était très maigre, elle refusait toute nourriture.
B	570	14,45	positive	3 gr. de thermod.	
C	570	14,45	»	» »	
D	575	14,45	»	» »	Le régime alimentaire a été maintenu le même pendant tout le temps que j'ai recueilli ces échantillons.
E	430	15,87	positive	suspendu	
F	520	18,10	visible	»	
G	550	19,15	négative	»	
H	450	15,94	»	»	

Voici maintenant un autre exemple :

Josef Alexandre : J'ai recueilli son urine pendant 4 jours, à savoir le jour qui a précédé l'administration de la thermodine et les trois jours pendant lesquels la thermodine a été administré.

---

(1) G. D. SPINEANU : *Action pharmacodynamique de la thermodine dans le paludisme et autres maladies fébriles,* 1904.



TABLEAU IV.

Date	Échantillons	Quantité d'urine recueillie en 24 heures en c.c.	Quantité d'urée en 24 heures en gr.	Réaction de l'indophénol	Traitement	OBSERVATIONS
17 août	A	400	21,437	négative	aucun	Le malade était maigre, anémique. Le régime alimentaire a été maintenu le même pendant tous les jours où on recueilli l'urine.
18 »	B	500	11,848	positive	1 gr. thermod. et sol. chl. ac.	
19 »	C	450	12,358	»	2 gr. » » »	
20 »	D	600	17,402	»	arrhénal	

Par ces exemples, on voit que la thermodine diminue la quantité d'urée pendant son administration.

Il n'est pas facile de suivre l'évolution des composés de l'urine, puisqu'il faut tenir compte de toutes les circonstances très nombreuses, qui peuvent modifier la composition de l'uriné, etc.

Nous savons que dans l'organisme l'urée se produit :

a) *Par l'hydratation directe des substances protéiques à l'abri de toute oxydation;*

b) *Par la production d'acides uramiques ;*

c) *Par la production ou l'introduction dans l'économie animale des corps ammoniacaux, et enfin, d'après* Béchamp, *par l'oxydation directe des albuminoïdes.*

Donc la diminution de l'urée, sous l'influence de la thermodine, est due probablement à la diminution des phénomènes d'hydratation et d'oxydation des matières protéiques comme à la production des acides uramiques et des corps ammoniacaux de l'économie animale.

IX. Autres propriétés de la thermodine sur l'urine.

Nous savons que l'urine de l'homme à l'état normal a une couleur jaune citron, une odeur spéciale; qu'elle est claire et transparente au moment de l'émission.

Sous l'influence de la thermodine, l'urine change de couleur; elle devient aqueuse, grâce à l'action diurétique de la thermodine. Son odeur, sous l'influence de la thermodine, change, l'urine prend alors une odeur aromatique, agréable, balsamique.

Le volume normal de l'urine est de 1200—1500 c.c., pendant 24 heures; sous l'influence de la thermodine, ce volume s'accroit.

La réaction de l'urine, sous l'influence de la thermodine, se maintient acide, comme à l'état normal. Les urines à l'air libre, développent différents parasites et microbes. Sous l'influence de la thermodine, les urines

deviennent inaptes au développement et à l'entretien des parasites et de certains microbes.

X. Action de la thermodine sur la température du corps et sur les pyrexies.

L'action antithermique et l'action antipyrétique de la thermodine, constituent ses propriétés fondamentales. Par action antithermique, j'entends son action sur la chaleur normale du corps, et, par action antipyrétique, son action sur la pyrexie ou l'hypertermie des fièvres.

La thermodine, administrée aux fébricitants, produit des effets variant suivant l'époque de l'administration, suivant le type de la fièvre et suivant d'autres circonstances. Ainsi :

1) *Dans les fièvres palustres continues, la thermodine diminue la température proportionnellement à la quantité de thermodine absorbée. Quand la température est descendue au normal et qu'on continue le traitement thermodinique pendant 3—4 jours, l'hypertermie disparait complètement, sans récidives ultérieures.*

2) *Dans les fièvres intermittentes, l'action de la thermodine variera d'après le type de la fièvre. Ainsi dans la période de l'apyrexie et du frisson, l'action antithermique de la thermodine, quelle que soit la quantité ingérée, est presque nulle.*

3) *Dans la période de la chaleur, l'action antipyrétique de la thermodine est bien évidente ; elle peut abaisser la température, pendant quelques heures, de 3 à 4 dégrés.*

4) *Dans la période de la transpiration, la thermodine accélère et augmente la transpiration, d'où il résultera l'abaissement de la température qui s'arrêtera entre 36°—37°.*

XI. Action de la thermodine sur la circulation du sang.

Cette action diffère suivant que la thermodine est administrée aux personnes saines, ou aux fébricitants.

a) Action de la thermodine sur la circulation du sang chez les personnes saines.

Chez les personnes saines, la termodine n'exerce sur la circulation du sang, presque aucune action, ni accélératrice, ni modératrice, comme on peut s'en convaincre par les expériences suivantes :

Expérience I.

Prejbeanu Radu (Poudrière Dudesti), de la classe 1903; né dans le commune de Glavacioc (Preajba), district de Vlahsca; entré dans mon service le 1r août, avec le diagnostic : « fièvre palustre ». Je le laisse en observation pour mieux connaître le type et l'évolution des accès fébriles.



Pendant les quatre jours qu'il est resté en observation, comme aussi pendant les jours suivants, il n'a présenté aucun nouvel accès de fièvre.

4 août. A 11 heures 10′ du matin, on lui a pris le tracé sphygmographique (*a*, fig. 1) puis immédiatement on lui donne une gramme de thermodine et 20 gouttes de solution de chlorure d'acétyle. Le soldat n'a présenté aucun trouble organique.

A midi 10′, à 2 h. 10′ et à 3 h. 10′ de l'après midi, on lui a pris régulièrement les tracés sphygmographiques (*b*, *c* et *d*).

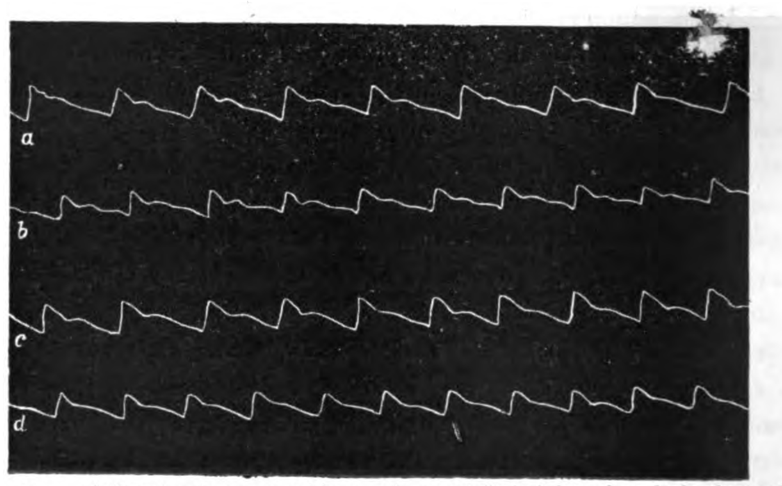


Fig. I. — *a)* Tracé sphygmographique pris avant l'administration de la thermodine (11 h. 10′ a. m.).
b) Tracé sphygmographique pris une heure après l'administration d'un gramme de thermodine (12 h. 10′).
c) Tracé sphygmographique pris trois heures après l'administration d'un gramme de thermodine (2 h. 10′ p. m.).
d) Tracé sphygmographique pris quatre heures après l'admistration d'un gramme de thermodine (3 h. 10′ p. m.).

En examinant ces quatre tracés, on voit que la thermodine n'a produit aucun trouble dans la circulation du sang.

Expérience II.

Rosianu Christea, brigadier au 10e régiment de cavalerie, de la classe 1903, né à Giurgiu; entré dans mon service le 1er août 1903, avec le diagnostic « fièvre palustre ». Immédiatement il est laissé en observation, sans qu'on lui administre aucun traitement, pendant 4 jours. Ni dans ce laps de temps, ni ultérieurement, il n'a présenté d'accès de fièvre. 4 août 1903, à 11 h. 30′ du matin, on lui a pris le tracé sphygmographique *a)* et on lui a donné 3 gr. de thermodine en une seule fois. Le brigadier ne présente aucun trouble organique; il semblait ne souffrir de rien. A midi 30′ on lui a pris le tracé sphygmographique *b)*, et à 2 h. 30′ de l'après-midi le tracé sphygmographique *c)*.



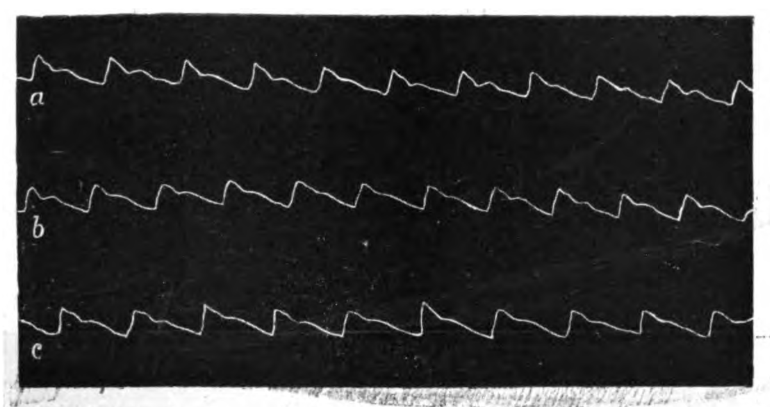


Fig. II. — *a)* Tracé sphygmographique pris avant l'administration de la thermodine (11 h. 30′ a. m.).

b) Tracé sphygmographique pris une heure après l'administration de trois grammes de thermodine en une seule fois (12 h. 30′).

c) Tracé sphygmographique pris trois heures après l'administration de trois grammes de thermodine, prise en une seule fois (2 h. 30′ p. m.).

En examinant ces 3 tracés sphygmographiques (*a*, *b* et *c*), nous voyons que ni la fréquence, ni le rythme du pouls n'ont souffert de modifications sous l'influence de 3 grammes de thermodine prise en une fois.

b) Action de la thermodine sur la circulation du sang des fébricitants.

Les fébricitants, pendant les accès fébriles, ont le pouls très irrégulier, tant en ce qui regarde la fréquence, qu'en ce qui regarde le rythme. Par



Fig. III. — Tracé sphygmographique pris pendant l'accès fébriles.

exemple le tracé sphygmographique *a*) pris chez le malade Bordea Nicolas le 25 juillet 1903, pendant l'accès defièvre.

Sous l'influence de la thermodine, la fréquence et le rythme du pouls se régularisent, en tendant vers l'état normal, comme on peut s'en convaincre par l'exemple suivant :

Exemple II. — Le sergent Oprescu Alexandre (observation LVI) (1) entré dans mon service le 5 septembre 1903, avec le diagnostic : « fièvre palustre ». Immédiatement je

(1) G. D. Spineanu : *Action pharmacodynamique de la Thermodine dans le paludisme et autres maladies fébriles, 1904.*

lui a appliqué le traitement par la thermodine, que j'ai continué jusqu'à sa complète guérison.

22 septembre. A 7 h. du matin, la température est de 38°7. On lui a donné immédiatement 1 gramme de thermodine et 20 gouttes de solution de chlorure d'acétyle; on répète la même dose à 10 h. du matin. A midi, la température est de 38°6. On prend immédiatement le tracé sphygmographique *a*), dans lequel on voit le rythme du pouls irrégulier. A 1 h. de l'après-midi, température 36°2; immédiatement on prend le tracé sphygmographique *b*), dans lequel on voit que le rythme se rapproche beaucoup du rythme du pouls normal.

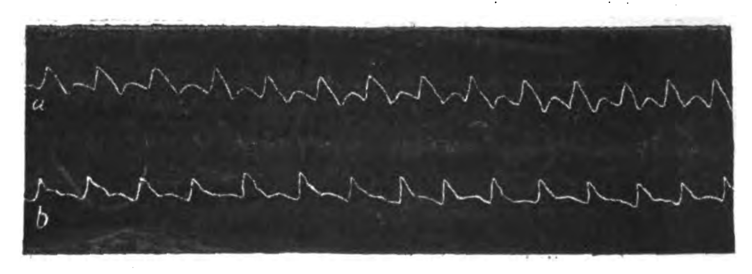


FIG. IV. — *a*) Tracé sphygmographique pris pendant l'accès de fièvre.
b) Tracé sphygmographique pris une heure après l'administration d'un gramme de thermodine.

Ici, nous avons deux tracés sphygmographiques *a* et *b*), dont l'un est pris pendant la chaleur (36°) et l'autre pendant l'apyrexie (36°2) obtenue à la suite de la thermodine. Dans le premier tracé *a*), nous voyons le rythme du pouls irrégulier; dans le second tracé *b*), le rythme s'est bien rapproché dû rythme normal.

CONCLUSIONS. — De ces tracés sphygmographiques, comme de tous les autres, qui ne sont pas reproduits ici, on peut conclure que :

1) *Chez les personnes saines, la thermodine n'exerce aucune action nuisible sur la circulation du sang.*

2) *Chez les personnes fébricitantes, l'action de la thermodine sur la circulation du sang est guidée par l'évolution de la température.*

XII. Influence de la thermodine sur la respiration.

La thermodine exerce la même influence sur la respiration que sur la circulation du sang.

Chez les personnes saines, la thermodine, quelle que soit la quantité employée, n'exerce sur la respiration aucune influence, ni accélératrice, ni de ralentissement.

Chez les fébricitants, l'action de la thermodine sur la respiration est subordonnée à l'influence de la thermodine sur la température; la respi-

ration s'accélère on se ralentit, suivant que la température s'élève on s'abaisse.

XIII. Action parasiticide de la thermodine.

La thermodine, à l'état d'élimination, possède des propriétes parasiticides, comme on peut facilement s'en convaincre par ce qui suit :

1) J'ai pris, au moment de l'accès, l'urine de malades, auxquels j'avais administré la thermodine pendant l'accès même. Après avoir conservé cette urine pendant 5 mois à l'air libre et à la chaleur de l'été, j'ai constaté que non seulement elle n'était pas altérée, mais qu'au contraire elle avait gagné une odeur agréable, balsamique, et était impropre aux fermentations.

2) L'examen miscropique ne décelait aucun microrganisme ni aucune espèce d'êtres vivants dans cette urine; sa surface, après 5 mois d'été, était claire.

3) J'ai fait avec la levure de nombreuses expériences, dont voici les résultats.

TABLEAU V.

N° courant	Nature de l'urine	Température	Quantité de levure en gr.	Quantité de glucose en gr.	Temps de fermentation	Quantité de glucose dédoublée
1	Urine normale fraiche sans thermodine	15°—25°	1	0,10	8 h.	entiers
2	» normale fraiche avec thermodine	»	»	»	24 »	0,07
3	» normale vieille sans thermodine	»	»	»	6 »	entiers
4	» normale vieille avec thermodine	»	»	»	24 »	0,08
5	» patholog. fraiche sans thermodine	»	»	»	16 »	entiers
6	» patholog. fraîche avec thermodine	»	»	»	24 »	0,02
7	» patholog. vieille sans thermodine	»	»	»	12 »	entiers
8	» patholog. vieille avec thermodine	»	»	»	3 jours	0

On peut voir par ces expériences que l'urine, qui contient de la thermodine en état d'élimination, empêche le dédoublement de la glucose par la levure.

Pour obtenir ces résultats, il faut expérimenter avec de l'urine recueillie après l'administration d'une grande quantité de thermodine, et après qu'il s'est écoulé un certain temps depuis l'administration de la thermodine.

XIV. Action antiseptique de la thermodine.

J'ai employé, dans quelques cas, la thermodine comme poudre antiseptique, dans le pansement des plaies; quoique j'ai obtenu des résultats concourageants le petit nombre de mes observations ne me permet pas d'en tirer une conclusion précise.



XV. Action sudoriférique de la thermodine.

L'une des propriétés thérapeutiques les plus importantes de la thermodine, c'est son action sudorifique.

A la vérité, chez tous les fébricitants, auxquels j'ai administré la thermodine, j'ai vu se produire une sudation très abondante.

Cette sudation commence une demi-heure après l'administration de la thermodine et continue quelques heures après chaque prise de thermodine. Surtout pendant la nuit, le malade a des sueurs profuses, tant qu'il est sous l'influence de la thermodine.

L'action sudorifique de la thermodine est très évidente au début du traitement par la thermodine, mais, après quelques jours, elle est moins évidente.

Cette action sudorifique joue un rôle très important contre la fièvre, contre les congestions et les processus inflammatoires.

Nous savons qu'on a divisé les agents sudorifiques en deux groupes : *a)* agents sudorifiques médicamentaux qui agissent sur les terminaisons périphériques des fibres nerveuses glandulaires; ces agents sont nommés agents sudorifiques directs; *b)* agents sudorifiques thermiques qui agissent sur les centres nerveux sudoraux ganglionnaires et cérébro-spinaux. Ces agents sudorifiques s'appellent agents sudorifiques réflexes.

Donc la thermodine est un agent sudorifique direct des plus importants.

XVI. Action de la thermodine sur l'ématozoaire.

La thermodine a une action paraciticide sur l'hématoziaire. On peut démontrer facilement ce fait, ainsi que je l'ai déjà démontré pendant 4 années dans mes recherches. A la vérité, quand nous examinons le sang des malariques avant de commencer le traitement thermodinique, nous trouvons facilement l'hématozoaire; *si nous examinons le sang après la disparition du dernier accès, sous l'influence du traitement thermodinique, nous ne trouvons plus l'hématozoaire.*

En ce qui concerne la récidive de la malaria, de même j'ai obtenu de bons résultats avec la thermodine. La plupart de mes malades malariques traités par la thermodine, sont restés, pendant 2-3 années à la caserne, ainsi que j'aurais pu constater les récidives. *Jusqu'à présent je n'ai constaté pas des récidives à aucun de mes malades traité par la thermodine* (1).

---

(1) G. D. Spineanu : Communication faite au IVe congrès de l'association roumaine pour l'avancement de la répandue des sciences — 1905 — et pericolul si Vindecarea frigurilor palustre — 1905 —.



Travail de l'Institut de Médecine légale de l'Université de Liége.

I. — Modifications du sang dans l'intoxication phosphorée

PAR

LE Dr HENRI WELSCH.

1. Variations du nombre des éléments figurés.

Les variations du nombre des éléments figurés du sang, par suite de l'intoxication phosphorée, ont été étudiées depuis longtemps déjà et avec des résultats assez concordants. (Badt, Taussig, v. Jacksch (1).)

On a noté une augmentation constante du nombre des hématies chez la plupart des animaux, parmi lesquels se trouve le chien.

Quant aux leucocytes, leur augmentation a été assez généralement notée, mais avec beaucoup moins de constance.

Ce fait est dû à la grande variabilité du nombre de leucocytes se trouvant à un moment donné dans le sang, toutes conditions restant les mêmes, variabilité qui s'exagère encore si les conditions physiologiques parfois les plus minimes, viennent à être modifiées.

Or, la plupart des examens ayant porté sur des cas cliniques, on ne pouvait, d'une part, connaître l'état du sang avant l'intoxication, d'autre part, tenir compte des nombreuses influences extérieures qui devaient certainement avoir une action sur la teneur du sang en leucocytes.

Nous avons repris ces expériences sur des chiens tenus en équilibre ou mis en inanition, et placés dans des conditions physiologiques constantes;

(1) Badt : Inaug. Dissert., Berlin, Bd. 48 ; Taussig : Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. XXX, S. 161 ; v. Jacksch : *Beitrag zur Kenntnis der akuten Phosphorvergiftung* Deutsch. med. Wochenschrift, 1893, no 1.

nos analyses ont été faites à heure régulière. De la sorte, nous avons éliminé une grande part des influences extérieures; en outre nous avons pu comparer l'état du sang chez l'animal intoxiqué avec celui qu'il présentait avant l'intoxication.

Nous nous sommes servi dans nos recherches des pipettes de THOMAS-ZEISS. — La technique employée est bien connue (LEHNHARTZ : Mikroskopie am Krankenbette).

Pour obtenir une numération exacte de nos leucocytes, nous les avons numérés sur toute l'étendue de la surface graduée, c'est-à-dire sur une étendue de 5 mm. carrés; de la sorte, nos résultats ne doivent être multipliés que par 20: (le sang est dilué au dixième et la hauteur de la chambre est 1/10 de mm.). Nous pouvons donc obtenir une approximation de 20 leucocytes par mm. cube.

Les analyses faites sur des chiens recevant leur ration alimentaire ont été entreprises 6 ou 7 heures après l'ingestion du repas, c'est-à-dire à un moment où la digestion est considérée comme complètement terminée.

Nous donnons ci-après l'analyse de quelques-unes de nos meilleures expériences.

Les animaux sont intoxiqués plus ou moins profondément : Le 1er vit 7 jours après l'intoxication; le 2e et le 3e, deux jours avec des quantités de phosphore plus considérables; enfin le 4e a reçu deux injections dans un intervalle de 12 heures et est mort le lendemain de la 2e injection.

Expérience I.

Chien de 4,770 kilogr. — L'animal est en equilibre nutritif.

Janvier, 22 : L'animal reçoit sa ration.
» 23 à 29 : L'animal est à jeûn.
» 25 : Au matin, injection de 0,009 gr. de phosphore par kilogr. d'animal.
» 31 : L'animal est trouvé mort dans sa cage.

DATES	NUMÉRATION Nombre de leucocytes	OBSERVATIONS
22	13.360	L'animal est en équilibre.
23	10.680	L'animal est à jeûn.
24	10.800	»
25	13.398	L'animal a été intoxiqué.
26	29.640	»
27	25.360	»
28	23.560	»
29	28.960	»
30	30 900	Mort de l'animal.
31	»	



D'après cette expérience, nous voyons que la quantité des leucocytes diminue légèrement par le jeûne; l'effet de l'administration du poison se fait peut-être sentir le jour même de l'intoxication (9 h. après l'injection), en tout cas, la leucocytose produite est relativement faible; mais dès le lendemain se montre une leucocytose très marquée : le nombre des leucocytes est plus que doublé; puis il diminue un peu pour augmenter de nouveau un peu avant la mort.

Expérience II.

Chien de 7,530 kilogr. — Equilibré.
Février, 6—7 : Equilibre.
» 8—11 : Inanition.
» 10 : Intoxication.
» 12 : Mort de l'animal.

DATES	LEUCOCYTES	HÉMATIES	OBSERVATIONS
6	10.560	—	Équilibre nutritif.
7	9.440	—	»
8	3.440	—	Jeûn.
9	5.720	4.448.000	»
10	11.560	6.842.800	Jeûn et intoxication.
11	13.280	7.814.400	» »
12			Mort.

Les hématies ont ici augmenté d'une façon assez considérable : Le 1er jour, il y a augmentation de moitié environ, le 2e jour, des 3/4 environ.

Les leucocytes atteignent un nombre qui reste dans des limites physiologiques pour un chien normal; mais si nous tenons compte de l'inanition qui a eu pour effet de diminuer sensiblement le nombre des leucocytes d'avant l'intoxication, nous pouvons admettre qu'il existe une augmentation réelle des leucocytes, qui sont peut-être plus que doublés.

Expérience III.

Chien de 4,950 kilogr. — Equilibré.
Février, 27 : Equilibre.
» 28 : Jeûn.
Mars, 1-2 : »
» 1 : Au matin, injection de 0,012 gr. phosphore, par kilogr.
» 2 : Mort de l'animal.

DATES	LEUCOCYTES	HÉMATIES	OBSERVATIONS
Février 27	3.320	—	Équilibre.
» 28	6.060	4.435.200	Jeûn.
Mars 1	15.440	5.568.000	Id. et intoxication.
» 2	—	—	Mort de l'animal.



Dans cette expérience, l'intoxication a eu pour effet d'augmenter de 1/4 environ le nombre des hématies ; les leucocytes sont plus que doublés si l'on compare le nombre de ces leucocytes le jour de l'intoxication avec celui des jours précédents. Cependant, ce nombre sort peu des limites physiologiques.

Expérience IV.

Chien de 7,690 kilogr. — Equilibre.

Mars, 10 au 13 : Equilibre.

» 11 : Injection dans l'après-midi de 0,006 gr. de phosph re par kilogr.

» 12 : Le matin, injection de 0,007 gr. par kilogr. Le soir, numération.

» 13 : Mort de l'animal.

DATES	LEUCOCYTES	HÉMATIES	OBSERVATIONS
10	7.640	4 100.080	Équilibre.
11	»	»	Id. et intoxication.
12	37.080	6.293.760	Id. et 2e intoxic.
13			Mort.

Les deux intoxications successives ont eu pour effet d'accentuer les phénomènes pathologiques. Les hématies sont augmentées de moitié ; les leucocytes sont en quantité cinq fois plus considérable qu'avant l'intoxication et presque trois fois plus considérable que la quantité maximum normale considérée comme physiologique.

Conclusion.

D'après ces expériences, nous voyons que le nombre des hématies est augmenté régulièrement dans l'intoxication phosphorée, ce qui correspond aux résultats trouvés par tous les auteurs qui se sont occupés de la question. Les leucocytes sont aussi augmentés dans des proportions généralement assez considérables, si on compare les chiffres obtenus pendant l'intoxication avec ceux que l'on trouvait auparavant chez l'animal bien portant. Mais la leucocytose, relative donc, que l'on observe peut dans certains cas, ne pas dépasser notablement les quantités rencontrées chez l'animal physiologique.

2. Variation de la quantité totale du sang dans l'intoxication phosphorée.

Nos recherches confirment donc celles de v. JACKSCH et de TAUSSIG, en ce sens que nous avons constaté comme eux une hyperglobulie manifeste dans tous nos cas d'intoxication phosphorée.

Cependant quand on considère l'action dénutritive qu'exerce le

phosphore sur l'organisme, il y a lieu de s'étonner d'une hyperglobulie qui, considérée d'une façon superficielle, pourrait faire admettre une suractivité des organes hématopoïetiques.

Cette contradiction a frappé beaucoup d'observateurs, et plusieurs (Brouardel, Hay, Grawitz et v. Limbeck entre autres), ont tenté de l'expliquer par le fait que, dans l'intoxication phosphorée, il se produisait des déperditions aqueuses abondantes, une concentration, un épaississement du sang comme dans les cas de vomissements, de transpirations abondantes, de diurèse intense, d'épanchements séreux rapides, etc. (Cependant nous avons observé plusieurs cas de chiens à jeùn, intoxiqués, chez lesquels il n'y avait eu ni vomissements, ni diarrhée.)

Dans cette hypothèse, on faisait bon marché de la possibilité de la destruction des hématies, d'autant plus que les recherches de v. Jacksch et de Taussig semblaient avoir exclu, au point de vue microscopique tout au moins, la possibilité d'une destruction de ces éléments.

Il est possible néanmoins, qu'une destruction des hématies existe quand même, mais que les déchets de cette destruction ne soient pas visibles dans le sang en circulation. Un fait qui tendrait à faire admettre cette possibilité est l'apparition très constante d'un ictère que n'explique aucun catarrhe des voies biliaires et que la plupart des auteurs considèrent comme un ictère hématogène.

S'il en est ainsi, si réellement il y a destruction des hématies, la concentration, l'épaississement du sang doit être bien plus considérable encore que ne l'admettent les auteurs dont nous avons cité les noms.

C'est pour rechercher le bien-fondé de cette hypothèse double, destruction des hématies et épaississement correspondant du sang, que nous avons réalisé les expériences suivantes.

Pour déterminer la valeur des variations de la masse du sang chez les animaux intoxiqués, nous avons cherché quelle différence existait entre la quantite trouvée et la quantité correspondant au 1/13 du poids de l'animal.

Nous avons donc admis que la masse totale du sang d'un chien correspond au 1/13 de son poids : c'est à peu près la moyenne des évaluations adoptées par les différents auteurs (Heydenhain, Ranke, Steinberg, etc.), qui ont essayé de déterminer cette valeur.

Celle-ci est nécessairement approximative, car si la masse du sang est en rapport assez direct avec la musculature, elle est en rapport inverse avec le développement de la graisse. Or, la quantité de graisse est assez variable d'un chien à un autre et nous ne pouvons tenir compte de ce facteur.



En tous cas, les animaux que nous avons analysés étaient généralement amaigris par suite de l'inanition, conséquence de leur intoxication : en sorte que le facteur graisse a ici pour influence de tendre plutôt à diminuer l'écart trouvé chez les chiens intoxiqués, et par conséquent de rapprocher ces quantités de celles que nous pourrions trouver chez un chien normal de même poids.

Nous avons concurremment dosé l'hémoglobine du sang de nos chiens intoxiqués. Les analyses qui ont été faites ont démontré, comme on devait s'y attendre, une augmentation de l'hémoglobine; celle-ci étant en effet uniquement contenue dans les hématies, la variation du nombre de ces dernières doit s'accompagner d'une variation correspondante de la quantité d'hémoglobine, à moins qu'un processus pathologique ne vienne détruire l'équilibre.

C'est l'existence de cette altération que nous tenterons de démontrer, en prouvant que si l'hémoglobine est augmentée d'une façon relative, ainsi que les hématies, sa quantité absolue est diminuée plus fortement que le nombre des hématies, c'est-à-dire que la destruction d'hémoglobine est plus considérable que celle des globules rouges.

Nous avons dosé l'hémoglobine à l'aide de l'hématimètre de SAHLI; les procédés colorimétriques ne donnent qu'une valeur relative, c'est-à-dire qu'ils indiquent la proportion d'hémoglobine contenue dans 20 mm. cubes de sang par rapport à la quantité 100 qu'on doit trouver chez un homme normal.

La proportion d'hémoglobine du sang de chien est d'environ 14 %. Nous avons donc rapporté à 14 % les chiffres trouvés chez les animaux normaux, et nous avons multiplié tous nos chiffres par le même rapport.

Nous obtenons de la sorte la quantité d'hémoglobine contenue dans une quantité 100 de sang de chien.

Voici les procédés que nous avons employés :

L'animal intoxiqué est fixé sur la gouttière; ensuite il reçoit une injection de 0,50 gr. de chloral par kilog. On lui place des canules dans le bout central d'une carotide et d'une jugulaire externe, et dans le bout périphérique des veines des membres.

Cette opération peut se faire sans aucune perte de sang.

La canule de la veine jugulaire est mise en rapport avec un appareil à circulation artificielle dans le cœur, contenant du liquide de LOCKE, dont voici la composition :



NaCl		90
Dextrose		10
$CaCl_2$		3,4
KCl		2,2
Na_2CO_3		1,5
H_2O	Q. S.	10 litres.

L'appareil se compose d'un flacon de WOULFF placé à 0,60 m. au-dessus du chien; le tube d'écoulement du flacon vient s'aboucher dans la jugulaire après avoir traversé un serpentin immergé dans de l'eau dont la température est maintenue à 40° par un appareil régulateur.

Les autres canules sont destinées à donner issue au sang et au liquide de lavage.

Toutes les canules étant fermées, on ouvre la pince fermant la canule carotidienne et on saigne l'animal. On fait immédiatement des prises de sang destinées à numérer les hématies continues dans 1 mm. cube de sang et à doser l'hémoglobine continue dans 20 mm. cubes de sang.

L'animal est saigné aussi longtemps qu'il donne du sang sous une pression suffisante; lorsque celle-ci commence à diminuer fortement, on recueille le sang dans un deuxième récipient, et on le défibrine à mesure de sa sortie; en même temps on lève la pince de la veine jugulaire, et le liquide de LOCKE commence à entrer dans le système vasculaire.

Si l'expérience est bien conduite, le cœur continue à se contracter.

Les pinces fermant les canules donnant issue au sang des membres sont également levées et le sang des membres est recueilli dans le 2e récipient.

Lorsque l'expérience est en bonne marche, on ferme la pince carotidienne et on ne l'ouvre plus que par intervalles. Sinon le liquide injecté par la jugulaire, ayant circulé uniquement dans le cœur et le poumon, pourrait passer dans la carotide.

Lorsque le liquide qui lave l'organisme revient suffisamment clair, on ouvre les cavités abdominale et pleurale; on en retire le liquide qui s'y est accumulé par transsudation; on évacue les vaisseaux par un dernier massage général; on prend le contenu du cœur et on s'assure que le liquide qui revenait de la tête par les jugulaires est tout à fait incolore.

Le lavage est terminé.

On lave au sérum physiologique la fibrine obtenue par le battage pour enlever les hématies, et dans toute la masse de liquide de lavage on prend des échantillons pour doser à nouveau les hématies et l'hémoglobine.



Comme nous avons à analyser du sang fortement dilué, nous réduisons les causes d'erreur qui, dans ce cas, se produiraient nécessairement dans la numération des hématies, en comptant le nombre de globules contenus dans toute la partie graduée de la chambre, c'est-à-dire le nombre de globules contenus sur un espace de 5 mm. carrés; au lieu de 20 mm. cubes de sang, nous en prenons 100 pour le dosage de l'hémoglobine.

On prend la moyenne des divers dosages.

Le rapport de la quantité trouvée à celle trouvée par le dosage du sang pur, donne la dilution du liquide de lavage et permet ainsi de déterminer le volume de sang qui a été dilué.

On ajoute la quantité de sang pur prise au début de l'expérience et l'on obtient la masse totale du sang évaluée d'après sa teneur en globules et en hémoglobine.

Voici le résultat de quelques-unes de nos expériences :

Expérience I.

Chien normal, poids 5,350 kilogr.

Dosage des hématies : 4.600.000 par mm. c.

» de l'hémoglobine : 104 pour 20 mm. c.

(104 = nombre relatif de l'hématimètre correspondant à 14,56 gr. pour 100 c.c. de sang.)

On fait le lavage du sang, sans saignée préalable : nous obtenons 450 c.c. de liquide.

Le dosage d'hématies fournit 423.300 hématies par mm. c.

» de l'hémoglobine fournit 9,30 pour 20 mm. c.

Le liquide de lavage serait donc dilué

11,4 fois d'après la numération d'hématies, et

11,22 » » le dosage de l'hémoglobine.

Ces chiffres donnent donc un volume total de sang de

400 c.c. d'après la numération des hématies

405 c.c. » le dosage de l'hémoglobine.

(Le 1/13 du poids du chien est de 5.350/13 = 411 gr.)

Par kilogr. d'animal, il y a donc

74,5 c.c. de sang d'après les hématies

75,7 c.c. » » l'hémoglobine,

et cette quantité de sang contient

343,62 milliards d'hématies et

11,02 gr. d'hémoglobine.

Ces chiffres se rapprochent assez bien de ceux qu'on trouverait chez un chien typiquement physiologique de même poids.



Les voici d'ailleurs, mis en regard :

	CHIEN TYPIQUE	CHIEN EXPÉRIMENTÉ
Nombre d'hématies par mm. cubes de sang	4.500.000	4.600.000
» de gr. d'hémoglobine pour 100 c.c.	14	14,56
Volume de la masse totale du sang. . . .	411	400 ou 405
Quantité de sang par kilogr. d'animal. . .	77	74,5 ou 75,7
Nombre d'hématies » » . . .	346,5 milliards	343,62 milliards
Grammes d'hémoglobine » » . . .	10,78	11,02

L'approximation obtenue est suffisante pour que nous puissions avoir confiance en notre méthode; nous pouvons donc entreprendre d'examiner les modifications qui se produisent chez les animaux intoxiqués.

Expérience II.

Chien de 7,800 kilogr.

Le chien a reçu trois jours auparavant une injection d'huile phosphorée, correspondant à 0,0098 gr. par kilogr.

L'animal, assez fortement intoxiqué, est somnolent et indifférent.

Analyse du sang de la saignée :

6.600.000 hématies par mm. c. de sang

138.4 d'hémoglobine par 20 mm. c. de sang,

(nombre relatif de l'hématimètre) donnant 19,376 gr. d'hémoglobine pour 100 c.c. de sang.

On saigne l'animal.

Après une prise de 165 c.c. la pression est très faible et on commence le lavage de l'organisme.

Le liquide total de lavage mesure 5320 c.c.

Analyse du liquide de lavage :

248,000 hématies par mm. c.

447 d'hémoglobine pour 20 mm. c. de liquide (nombre relatif de l'hématimètre).

D'après ces chiffres, le liquide serait dilué :

28,73 fois d'après le chiffre des hématies.

30,9 » » le dosage de l'hémoglobine.

Ce liquide contient donc :

182,23 c.c. d'après les hématies.

169 c.c. » l'hémoglobine.

Si nous ajoutons les 165 c.c. que nous avons d'abord pris par saignée, nous obtenons les chiffres suivants :

Volume de la masse totale du sang :

347,23 c.c. d'après les hématies,

334 c.c. » l'hémoglobine.



1 kilogr. d'animal contient 47,5 c.c. de sang d'après les hématies,
42,8 c.c. » » l'hémoglobine

et dans cette quantité de sang on trouve

313.5 milliards d'hématies
8,298 gr. d'hémoglobine.

Rapprochons ces chiffres de ceux qu'on aurait dû trouver si l'animal eût été normal :

	CHIEN NORMAL	CHIEN INTOXIQUÉ
Poids	7 800 gr.	7,800 gr.
Volume total du sang	518 c.c.	347,23 d'après hématies 334 » hémoglobine
Sang dans 1 kilogr. d'animal	77 c.c.	47,5 » hématies 42,8 » hémoglobine
Hématies . } contenues dans cette quantité de sang.	346,5 milliards	313,5 milliards
Hémoglobine }	10,78 gr.	8,293 gr.

On voit nettement que la masse totale du sang est diminuée d'environ 1/3 ; la quantité absolue des hématies et de l'hémoglobine devient par là inférieure à la normale, malgré l'augmentation apparente de ces éléments qu'on aurait observé en faisant l'analyse d'une petite portion du sang.

Expérience III.

Chien de 8,500 kilogr.

L'animal a reçu l'avant-veille 0,009 gr. de phosphore par kilogr.

L'analyse du sang donne :

Hématies : 5.068.800 par mm. c.
Hémoglobine : 123,32 par 20 mm. c.

(Nombre relatif de l'hématimètre) donnant 17,26 gr. d'hémoglobine par 100 c.c. de sang.

On fait le lavage direct de l'organisme, sans saignée préalable; le liquide de ce lavage renferme 6700 c.c.

L'analyse du liquide donne le résultat suivant :

Hématies : 443.520 par mm. c.
Hémoglobine : 12,1 par 20 mm. c.

(Nombre relatif de l'hématimètre).

D'après ces chiffres le liquide est du sang dilué :

11.4 fois d'après le nombre d'hématies,
12,1 » » le dosage de l'hémoglobine.

Le volume total du sang serait donc de :

586 c.c. d'après les hématies,
553 c.c. » l'hémoglobine.



1 kilogr. d'animal renferme donc :

69 c.c. de sang d'après les hématies,
65 c.c. » » l'hémoglobine.

Cette quantité de sang contient :

345,74 milliards d'hématies,
11,219 gr. d'hémoglobine.

Comparons ces chiffres avec ceux qu'on aurait obtenus chez un chien normal du même poids :

		CHIEN NORMAL	CHIEN INTOXIQUÉ
Poids		8,500 gr.	8,500 gr.
Volume total du sang		654 c c.	586 c.c. d'après hématies 553 » » hémoglobine
Volume du sang dans 1 kilogr. d'animal		77 c.c.	69 » » hématies 65 » » hémoglobine
Nombre d'hématies	dans ce volume de sang	346,5 milliards	345,74 milliards
Gr. d'hémoglobine	dans ce volume de sang	10,78 gr.	11,219 gr.

D'après ces chiffres ont voit que l'augmentation relative est de 1/9 environ pour les hématies et de 1/6 environ pour l'hémoglobine, en même temps que la masse du sang diminue de 1/8 environ. Les hématies et l'hémoglobine n'ont varié, d'une manière absolue, que dans une proportion très légère, rentrant dans les limites physiologiques.

Expérience IV.

Chien de 10 kilogr.

L'animal a reçu l'avant-veille 0,01 gr. de phosphore par kilogr.

L'examen du sang nous donne les résultats suivants :

Hématies : 5,596,800 par mm. c.
Hémoglobine : 97,68 pour 20 mm. c.

(Nombre relatif de l'hématimètre) donnant 13.775 gr. d'hémoglobine par 100 c.c. de sang.

On prend à l'animal par saignée 185 c.c. de sang, puis on lave l'organisme.

Le liquide de lavage mesure 6800 c.c.

Analysé, il donne :

Hématies : 305.800 par mm. c.
Hémoglobine : 5,3 pour 20 mm. c.

Ces chiffres montrent que le sang est dilué :

13 8 fois d'après les hématies,
18.4 » » l'hémoglobine.

Le liquide de lavage contiendrait donc

370 c.c. de sang d'après les hématies,
371 c.c. » » » l'hémoglobine.

Si nous ajoutons les 185 c.c. de sang pris par la saignée, nous trouvons un volume total de sang de

555 c.c. d'après les hématies
556 c.c. » l'hémoglobine.

1 kilogr. d'animal contiendrait d'après ces analyses

55,5 c.c. d'après les hématies,
55,6 c.c. » l'hémoglobine.

Cette quantité de sang renferme

307.824 milliards d'hématies,
7,57 gr. d'hémoglobines.

Comparons ces quantités avec celles que nous aurions trouvées chez un chien normal de même poids :

	CHIEN NORMAL	CHIEN INTOXIQUÉ
Poids.	10,000 gr.	10,000 gr.
Vol. de masse totale du sang	770 c.c.	585 c.c. d'après hématies 586 » » hémoglobine
Vol. du sang contenu dans 1 kil. d'animal	77 c.c.	58,5 » » hématies 58,6 » » hémoglobine
Nombre d'hématies } contenus dans ce volume	346,5 milliards	307,824 milliards
Gr. d'hémoglobine } contenus dans ce volume	10,78 gr.	7,57 gr.

Par la comparaison de ces chiffres, on peut voir, qu'à côté d'une augmentation relative des hématies (1/4 environ) et d'une quantité relative assez normale d'hémoglobine, la masse totale du sang est diminuée de 2/7 environ, la quantité totale d'hématies est diminué dans la proportion de 1/9 environ et celle de l'hémoglobine dans une proportion approximative de 1/3.

CONCLUSIONS.

De cette série d'expériences nous pouvons conclure :

1° La quantité d'hématies et d'hémoglobine contenue dans une quantité donnée de sang est augmentée par l'intoxication phosphorée.

2° Cette augmentation n'est que relative, attendu que la masse totale est diminuée, soit dans les proportions correspondantes, ce qui conserve au sang sa composition absolue, soit dans des proportions plus considérables, d'où il résulte que les éléments hématies et hémoglobine sont en réalité en plus faible quantité que dans le sang d'un animal normal.



3° L'hémoglobine peut être diminuée dans une proportion plus considérable que les hématies.

De ces faits, nous devons tirer cette conclusion : Pendant l'intoxication phosphorée, les hématies et l'hémoglobine sont détruites en plus grande quantité qu'à l'état normal, la fonction hématopoïétique restant intacte; ou bien, la destruction n'étant pas plus considérable qu'à l'état normal, la fonction hématopoïétique est altérée. Enfin, il est également possible qu'à côté d'une destruction plus considérable, il existe concurremment une diminution de l'activité des organes hématopoïétiques.

TRAVAIL DE L'INSTITUT DE MÉDECINE LÉGALE DE L'UNIVERSITÉ DE LIÉGE.

II. — Recherches sur la pathogénie des lésions anatomiques dans l'intoxication phosphorée aiguë

PAR

LE Dr HENRI WELSCH.

Depuis que v. HAUFF (1) a constaté chez les individus empoisonnés par le phosphore, la dégénérescence graisseuse du foie et d'autres organes internes, cette altération a été retrouvée par la plupart des observateurs et son interprétation a fait l'objet des recherches des anatomo pathologistes aussi bien que des physiologistes.

Les premiers, interprétant le phénomène de la même façon que ROKITANSHY et VIRCHOW, — dégénérescence ordinaire, — étaient tout disposés à admettre qu'il s'agissait d'une véritable dégénérescence, c'est-à-dire d'une transformation sur place de l'albumine en graisse.

Les idées régnantes en physiologie à cette époque étaient d'ailleurs favorables à cette manière de voir; personne après les travaux de l'école de VOIT et de PETENKOFER ne mettait en doute la possibilité pour l'albumine de se transformer en graisse.

Or, tous les auteurs qui avaient soumis à une étude sérieuse des hommes ou des animaux empoisonnés par le phosphore, tous, disons-nous à l'exception de FALCK (2) avaient constaté une destruction considérable des matériaux azotés. Il est facile d'éliminer d'emblée les expériences de

(1) VON HAUFF : *Tötliche Vergiftung durch Posphorpaste.* Würtemb. Med.-Corresp.-Bl., 1860, No 34.

(2) FALCK : *Der inanitielle Stoffwechsel.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. VII, S. 402.



FALCK, qui, bien que soigneusement conduites, ont eu le tort de porter sur un nombre d'heures trop restreint, les premières qui suivent l'administration du poison, alors que celui-ci a pu à peine être résorbé et commencer à exercer son action sur les cellules.

Mais tous les autres observateurs et, le premier, STORCH, en 1865 (cité par FALCK), puis plus tard BAUER (1), CASENEUVE (2), FRÄNKEL et RÖHMANN (3), THIBAUT (4), ENGELIEN (5), KAST (6) et plusieurs autres encore, ont admis, soit de leurs expériences sur les animaux, soit de leurs recherches cliniques, que les matériaux azotés sont éliminés par les urines en proportion bien plus considérable qu'à l'état normal. Toute la question qui peut diviser ces observateurs est celle de savoir si ces matériaux sont représentés par l'urée — STORCH, BAUER et autres, — ou par de l'ammoniaque, comme le veulent SCHULTZEN et RIESS (7).

L'idée de rendre cette énorme destruction d'albumine responsable de la dégénérescence graisseuse des organes, devait en quelque sorte s'imposer tout d'abord. Elle reçut une confirmation que nous qualifierons volontiers d'éclatante, dans les recherches que fit, sur les échanges nutritifs dans le phosphorisme aigu, JOS. BAUER, un élève de l'école de Munich.

BAUER ne se borne pas à constater l'augmentation de l'urée excrétée. Utilisant l'appareil de PETENKOFER pour l'étude des échanges gazeux, il constata que, chez les animaux empoisonnés par le phosphore, la production d'acide carbonique et l'absorption d'oxygène sont diminuées dans des proportions variant entre 45 et 47 %. Cette diminution des combustions, coïncidant avec une augmentation de l'excrétion azotée, explique, pour BAUER, la dégénérescence graisseuse. Un apport insuffisant d'oxygène brûle incomplètement l'albumine, en forme deux parts : l'une, représentée principalement par l'urée, est diffusible et passe dans les urines; l'autre représentée par la graisse, reste fixée dans les tissus.

---

(1) BAUER : *Der Stoffumsatz bei der Ph.-Vergiftung.* Zeitsch. f. Biol., Bd. VII, s. 63.

(2) CASENEUVE : *Influence du Ph. sur l'excrétion urinaire.* Gaz. méd., Paris. 1870. p. 67.

(3) FRÄNKEL und RÖHMANN : *Ph.-Vergiftung bei Hühnern.* Ztschr. f. Physiol. Chemie, Bd. IV, S. 439.

(4) THIBAUT : *Des variations de l'urée par l'empoisonnement par le phosphore.* C. R. Acad. des Sciences, T. 90, 1880, p. 1173.

(5) ENGELIEN : *Ueber das Verhalten der Ammoniakausscheidung bei Ph.-Vergiftung.* Inaug. Dissert. Königsberg, 1887.

(6) KAST : Cité par ROSENFELD.

(7) SCHULTZEN und RIESS : *Ueber akute Ph.-Vergiftung und akute Leberatrophie.* Charité-Annalen, Bd. 15, s. 1.



Cette interprétation de Bauer fut admise et étendue par Fränkel. Pour lui, le fait dominant dans l'empoisonnement par le phosphore consiste dans la nécrobiose des tissus. Cette nécrobiose ne se traduit pas seulement dans les tissus parenchymateux; elle existe aussi dans les éléments figurés du sang; il en résulte tout d'abord une augmentation de la destruction des matériaux albuminoïdes; ensuite une fixation, dans les cellules, en lieu et place de l'albumine détruite, d'une partie des déchets de cette destruction : de la graisse.

Il est bon d'ajouter, avant d'en venir aux objections que fit, à ces théories, l'école de Pflüger, que les résultats obtenus par Bauer dans l'étude des combustions respiratoires ne furent pas confirmées par d'autres.

C'est ainsi que Lo Monaco (1) trouve que les échanges gazeux ne sont pas modifiés chez les souris. Athanasiu (2) ne trouve, chez les grenouilles, que des modifications peu importantes, tantôt dans le sens d'une augmentation des échanges, tantôt, mais plus rarement, dans le sens d'une diminution.

Pour peu que l'on pût attribuer de valeur à ces résultats, obtenus chez de petits animaux, il semblait donc qu'une des raisons, au moins, qui tend à faire admettre la création de graisse aux dépens de l'albumine, était moins fondée que ne l'admettait Bauer.

Mais la théorie de Bauer trouva en Lebedeff un adversaire redoutable (3).

Les objections de Lebedeff sont les suivantes :

1° En calculant, pour un chien en expérience, d'après l'azote excrété, la quantité de graisse qui avait dû se former aux dépens de l'albumine détruite, il constate que le foie aurait dû en contenir 1 $^1/_2$ gr., le cœur et les reins 1 gr, les autres organes 1/2 gr., les muscles 3 gr. Or, on en trouvait 67 gr. dans le foie et 440 gr. dans les muscles.

2° Inversement, chez une jeune fille, empoisonnée par le phosphore, Lebedeff calcule la quantité d'albumine qui aurait dû se détruire pour fournir la graisse des organes dégénérés : elle aurait dû, chaque jour, éliminer au moins 400 gr. d'urée.

3° Mais l'argument principal de Lebedeff est tiré des chiens qu'il

(1) Lo Monaco : *La scambio gazoso respir. sull' avelenamento per fosforo.* Bollet. ann. di Roma, 1893, 19, fasc. 2.

(2) Athanasiu : *Die Erzeugung von Fett im tierischem Körper unter dem Einfluss von Ph.* Pflügers Arch. 74, 511, 1899.

(3) Lebedeff : *Woraus bildet sich das Fett in Fällen der akuten Fettbildung.* Pflügers Arch., 1883, S. 11.



empoisonne après les avoir dégraissés, puis rengraissés avec de l'huile de lin. Dans ce cas, LEBEDEFF retrouva, dans le foie, de la graisse dont les 3/5 étaient constitués par de l'huile de lin.

Ce dernier résultat ne pouvait s'interpréter, selon lui, qu'en admettant un transport de la graisse du panicule adipeux dans le foie.

Cependant LEO (1), STOLNIKOW (2), POLIMANTI (3), expérimentant, dans des conditions assez peu rigoureuses sur les grenouilles, trouvèrent une augmentation de la graisse totale chez les animaux intoxiqués.

Toutefois, SCHMITT opérant chez les pigeons (4), ATHANASIU (l. c.) et TAYLOR (5) chez les grenouilles, constatèrent que le phosphorisme aigu diminue natablement la quantité de graisse totale.

Enfin KRAUS et SOMMER (6), opérant chez des souris qu'ils nourissaient avec du lard et du pain, constatèrent chez les animaux intoxiqués, une diminution totale de la graisse et une augmentation de la graisse du foie. C'était là une preuve de plus en faveur de la théorie du transport avancée par LEBEDEFF.

Plus récemment, ROSENFELD (7) répéta les expériences de LEBEDEFF en se plaçant dans des conditions plus rigoureuses encore et arriva aux mêmes résultats que lui. Il commence par « dégraisser » les chiens en les soumettant au jeûne, de façon à faire disparaître le plus complètement possible la « graisse de dépôt ». Il les engraisse ensuite en leur faisant absorber de la graisse de mouton ou de l'huile de palme.

Dans une période ultérieure, on soumet encore les chiens au jeûne, de façon à dégraisser le foie de la graisse étrangère qui s'y trouve accumulée.

Alors seulement on procède à l'intoxication phosphorée. Dans ces

---

(1) LEO : *Fettbildung und Fetttransport bei Ph.-Intoxication*, Zeitschr. p. c , 1884, IX, p. 469.

(2) STOLNIKOW : *Vorgänge in den Leberzellen insbesondere bei Ph.-Vergift.* Arch. f. Anat. und Physiol. Phys. Abteil, Suppl. 1—27, 1887.

(3) POLIMANTI : *Ueber die Bildung von Fett im Organismus nach Ph.-Vergift.* Arch. f. die gesammte Phys., 70, 1898.

(4) SCHMITT : *Ueber den Fettgehalt der Tiere nach Ph.-Vergift.* Inaug. Dissert., 1885.

(5) TAYLOR : *The origin of fat from protein in the so called fatti metamorphosis of Phos. poisoning.* Journ. of exp. med., 4, p. 399, 1899.

(6) KRAUS und SOMMER : *Fettwanderung.* Beitr. z. ch. Physiol., II, p. 86.

(7) ROSENFELD : *Fettbildung*, Ergebnisse der Physiol. I Jahrgang, 1 Abteilung, 1902 : *Zu den Grundlagen der Entfettungskuren.* Berliner klin. Wochenschrift, 1899, N° 30 ; *Gibt es eine fettige Degeneration?* Verhandl. des Kongress f. inn. Med., 1897, 427 ; *Die Herkunft des Fettes.* Allg. med. Zentr. Zeit., 1897, N° 60 ; *Zur Lehre von der Fettwand.* Allg. med. Zentr. Zeit., 1900, N° 89.



conditions, l'analyse du foie permet de retrouver la graisse étrangère, alors qu'un chien témoin, non intoxiqué, ne contient que des proportions insignifiantes de graisse : 7,9 % au lieu de 41,4 %.

SCHWALBE(1) est arrivé à des résultats analogues en « rengraissant » ses chiens avec de l'iodipine, graisse facilement caractérisable.

Mais le mérite des recherches de ROSENFELD ne se borne pas à la confirmation des expériences et des idées de LEBEDEFF. Dans une autre série, il a démontré que, si l'animal intoxiqué — chien ou poulet — se trouve préalablement en état d'inanition assez prononcé, — fettarm, — la quantité de graisse contenu dans le foie est inférieure, en totalité et en pourcentage, à celle que l'on trouve dans le foie normal d'un animal non-intoxiqué.

FIBIGER(2) a fait des constatations analogues : ni chimiquement, ni microscopiquement, on ne parvient à déceler la « dégénérescence graisseuse » dans le foie de ces animaux.

LEISERING(3), chez les chiens et LEBEDEFF, chez l'homme, avaient observé la même absence de dégénérescence graisseuse en cas de jeune préalable.

Il résulte donc de ces diverses recherches que, dans ce qu'on appelle la dégénérescence graisseuse du foie chez les animaux intoxiqués par le phosphore, la majeure partie, sinon la totalité de la graisse trouvée dans l'organe proviendrait d'un transport de graisse provenant d'autres régions du corps et spécialement du panicule adipeux.

Pourquoi et comment ce transport est-il rendu possible ?

On sait, qu'à l'état normal, les cellules du foie peuvent *s'infiltrer* de graisse, provenant par exemple de l'alimentation. Mais ce qui est étonnant, c'est que, chez des hommes et des animaux que l'intoxication même place forcément dans un état voisin de l'inanition, chez lesquels, par conséquent, on devrait s'attendre à trouver de la graisse, tout au plus dans le panicule adipeux, la graisse émigre dans le foie.

Différentes théories ont été imaginées pour expliquer ce fait.

La première est celle de LUBARSCH(4). Il pense que les cellules du foie

(1) SCHWALBE : *Ueber Fettwand. bei Ph. Vergift.* Verhandl. d. deutsch. Path. Gesellschaft, 1904.

(2) FIBIGER : *Ueber die Entwicklung der fettigen Degeneration.* Nordiskt Medicinskt Arkiv, 1901.

(3) LEISERING : *Ph.-Vergift. bei Hühnern.* Arch. f. path. Anat., 30, 1864.

(4) LUBARSCH : *Fettdegeneration und Fettinfiltration* Ergebnisse der allg. Pathol. von Lubarsch und Ostertag, III, 1896.



exercent sur la graisse une certaine action précipitante. ROSENFELD (1), pour vérifier le bien fondé de cette hypothèse a institué une expérience qui ne semble guère probante. Il a utilisé l'action qu'exerce sur le foie d'un animal à jeûn, la phloridzine, action très semblable à celle du phosphore, en ce sens que, dans les deux cas, on constate une dégénérescence graisseuse du foie.

Si, dit ROSENFELD, les cellules du foie stéatosé ont une certaine action chimiotactique sur la graisse, il est probable que cette action appartient à la substance cellulaire elle-même, abstraction faite de la structure Si donc, j'injecte de cette substance, ainsi modifiée chez un chien normal, à jeûn depuis plusieurs jours, je dois retrouver chez cet animal, une accumulation de graisse dans le foie. Or, il n'en est rien. ROSENFELD concède, d'ailleurs, que cet échec ne prouve pas que la théorie ne vaut rien.

Une autre interprétation des faits a été suggérée par ROSENFELD lui-même.

Quand, dit-il, un agent nocif exerce son influence sur une cellule, certaines molécules du corps cellulaire, de son albumine, sont rendues inactives. Pour continuer à exercer son activité, la cellule fait appel à l'oxydation de tous les hydrates de carbone dont elle dispose. Aussi voit-on le foie d'un animal intoxiqué par le phosphore, épuiser sa réserve de glycogène. Le glycogène étant épuisé, les cellules du foie doivent faire appel à l'albumine; aussi voit on augmenter la teneur en albumine du foie « phosphoré ». Si cette albumine de réserve n'existe pas ou est insuffisante, le foie s'adresse à une autre réserve encore, à la graisse.

La soi-disant dégénérescence graisseuse serait donc un indice de la lutte que le foie entreprend pour maintenir l'intégrité de ses fonctions. Ce serait donc plutôt, pour nous servir de l'expression de ROSENFELD lui-même, une « régénérescence graisseuse » qu'une dégénérescence.

De toutes ces recherches, il semble donc résulter que la majeure partie de la graisse du foie dégénéré tout au moins, n'est pas créée sur place, mais provient d'une véritable infiltration dont le mécanisme intime est encore sujet à discussion.

Cependant il pourrait être prématuré d'attribuer à ces résultats une importance trop absolue et d'affirmer, par exemple, que toute la graisse qui se trouve dans le foie est de la graisse importée Ce qui, à cet égard,

---

(1) ROSENFELD : *Die Fettleber im Phloridzin-Diabetes*. Zeitschr. f. klin. Med., 28, III. und IV., p. 256.



doit inspirer une grande réserve, ce sont les résultats acquis depuis une vingtaine d'années par les auteurs qui ont observé les modifications anatomiques et chimiques se produisant dans les organes conservés aseptiquement à la température de l'étuve. Le premier auteur qui se soit occupé de cette question, en s'entourant de précautions suffisantes est, à notre connaissance, HAUSER (1).

Mais nous devons ajouter que les processus qu'il décrit ont été indiqués longtemps avant lui par TAMASSIA (2); le seul reproche qu'on puisse faire à ce dernier est de ne pas s'être entouré des précautions d'asepsie que HAUSER a prises. Nous ajoutons, d'ailleurs, que TAMISSIA se plaçait au point de vue de la pratique médico-légale et que, sous ce rapport, ses observations sont très instructives. Toujours est-il que HAUSER et après lui KRAUS (3) ont, sur des organes conservés aseptiquement, à la température de l'étuve, constaté l'apparition rapide de modifications semblables à celles que l'on observe dans la tuméfaction trouble, tout d'abord, dans la dégénérescence graisseuse ensuite.

Les phénomènes chimiques qui se passent dans ces conditions commencent à être bien connus depuis les travaux de SALKOWSKI (4), et pour ce qui concerne plus spécialement le foie et l'intoxication phosphorée, depuis les travaux de JACOBY (5).

Un organe extrait du corps après la mort et conservé dans des conditions convenables d'asepsie, est soumis à l'action de ferments qui préexistaient chez lui pendant la vie, mais dont les produits de l'activité étaient éliminés continuellement par la circulation, remplaçant aussi, à mesure de leur destruction, les substances que modifient ces ferments. Ces phénomènes ont été caractérisés sous le nom d'autodigestion ou d'autolyse.

Il n'entre pas dans le caractère de ce travail de les décrire minutieusement au point de vue chimique, il est bon de savoir que dans les organes, paraissant contenir une aussi grande quantité de graisse, la proportion de

(1) HAUSER : Arch. f. exp. Path., XX, 1886.

(2) TAMASSIA : *Morfologia di tessuti in putrefazione.* Rivisia sperim. di med. legale, 1875.

(3) KRAUS : *Ueber die in abgestorbenen Geweben spontan eintretenden Veränderungen*, Arch. f. exp. Path., XXII, 1887.

(4) SALKOWSKI : *Ueber fermentative Prozesse in den Geweben.* Arch. f. Anat. und Phys. 1890, S. 555.

(5) JACOBY : *Ueber die Beziehung der Leber- und Blut-Veränderungen bei Ph.-Vergiftung zur Autolyse.* Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1900, Bd. XXX.



cette substance n'a pas augmenté. D'après les recherches de F. MÜLLER (1), de BOSSART (2), et d'autres, la graisse devenue ainsi apparente, se serait formée aux dépens de la lécithine (ou plutôt des lécithines) préexistant dans les cellules. WALDVOGEL (3) aurait démontré aussi que dans les organes antolysés la lécithine diminue.

Enfin, MEYER (4), opérant sur du pus recueilli aseptiquement, constate également que la lécithine diminue parfois dans des proportions considérables (de 30 °/₀ à 7 °/₀), tandis que les graisses non phosphorées augmentent dans des proportions correspondantes.

Or, JACOBY, étudiant ce qui se passe dans le foie d'un animal empoisonné par le phosphore, constate que l'autolyse atteint ici (après la mort) un degré bien plus considérable que chez l'animal normal. Le procédé qu'il emploie pour se rendre compte de l'intensité du processus, consiste à distiller les tissus avant et après l'autolyse, de manière à en extraire tout l'azote ammonical. Les résultats qu'il obtient sont tout à fait en faveur d'une autolyse se produisant pendant la vie, et JACOBY est bien près d'affirmer que l'essentiel des modifications hépatiques dans le phosphorisme aigu consiste dans une augmentation des ferments intracellulaires du foie.

Il serait évidemment fort simple d'imaginer que la cellule hépatique, en partie détruite par les ferments autolytiques, fait en quelque sorte appel à de la graisse venant de l'extérieur, comme élément de remplissage. Mais on est en droit de se demander si la présence de ferments autolytiques constitue bien le phénomène pathologique essentiel initial de cette intoxication.

Sous ce rapport, la plupart des auteurs modernes sont d'accord pour refuser d'admettre une interprétation aussi exclusive. Ils veulent bien accepter une augmentation de l'autolyse dans le foie des animaux intoxiqués, mais la lésion, le phénomène primitif, consiste pour eux dans la mort ou la diminution de résistance de la cellule hépatique.

---

(1) MÜLLER F. : *Ueber die chemischen Vorgänge bei der Lösung der Pneumonie*. Verhandl. der naturforschenden Gesellschaft z. Basel, 1901, Bd. XIII. ; Id. *Ueber die Bedeutung der Selbstverdauung bei einigen krankhaften Zuständen*. Verhandl. des Kong. f. inn. Med., 1902, S. 192.

(2) BOSSART : *Zur Chemie der Verfettung in krankhaften Neubildungen und in tuberkulösen Geweben*. Dissert., Basel, 1902, Aarau.

(3) WALDVOGEL : *Ph.-Vergiftung und Autolyse*. Deutsch. Arch. f. klin. Med., 82, p. 437.

(4) MEYER : *Ueber die Wirkung des Phosphors auf den tierischen Organismus*, Arch. f. exp. Pathol. und Pharm., 14, 1881.



Toujours est il que, si l'on admet, et cela est surabondamment prouvé, l'existence d'une autolyse intense dans le foie des animaux phosphorisés, si l'on prouve que l'autolyse d'un foie normal après la mort donne naissance à des images microscopiques jusqu'à un certain point superposables à celles que donne la dégénérescence graisseuse on voit qu'il ne faut admettre que comme partiellement responsable de la stéatose phosphorée l'infiltration, l'émigration de graisse dans le foie.

Si nous essayons de résumer maintenant l'ensemble des connaissances que nous avons du mécanisme de la stéatose du foie dans l'intoxication phosphorée aiguë, nous pouvons considérer les points suivants comme définitivement acquis :

1° Dans le phosphorisme aigu, la destruction des matières azotées est augmentée dans des proportions considérables; mais cette destruction ne suffit pas à expliquer la quantité de graisse accumulée dans certains organes (Lebedeff contra Bauer).

2° Pour les mêmes raisons on ne peut admettre que la diminution des échanges respiratoires, la combustion — ou la transformation — incomplète de la molécule d'albumine suffise à expliquer cette quantité de graisse (contra Bauer).

3° La plus grande partie de la graisse trouvée dans le foie peut être considérée comme de la graisse importée des dépôts que l'organisme possède en d'autres points (Lebedeff, Rosenfeld, Schwalbe).

4° Dans le foie intoxiqué, déjà pendant la vie, s'exécutent des phénomènes de désintégration moléculaire — autolyse — infinément plus intenses que dans le foie normal (Jacoby).

Il est possible qu'une partie du tableau microscopique de la stéatose du foie soit due à ces phénomènes d'autolyse — par analogie avec ce qui se passe dans l'autolyse du foie normal —.

Mais si ces résultats sont bien acquis, on peut se demander s'ils sont exclusifs d'autres processus que ceux que l'on invoque actuellement.

C'est ce qui nous a engagé à entreprendre le présent travail.

A l'origine nous nous étions demandé si, malgré les faits incontestables avancés par Lebedeff, Rosenfeld et autres, il n'y avait pas place pour un supplément d'interprétation de la stéatose phosphorée du foie, si la théorie de Bauer, — combustion incomplète de l'albumine, — devait être tout à fait rejetée.

C'est dans ce but que nous avons étudié les modifications des échanges nutritifs, espérant trouver dans la comparaison des échanges gazeux et des excréta liquides et solides, une raison pour admettre ou pour refuser définitivement la théorie de Bauer.



Cette étude, entre autres résultats, ayant abouti à confirmer la diminution des échanges respiratoires, nous avons eu à chercher comment, alors que le sang, d'après TAUSSIG et V JACKSCH, entre autres, contient plus de globules rouges chez l'animal intoxiqué que chez l'animal normal, on pouvait concilier deux faits qui, jusqu'à un certain point, semblent assez contradictoires.

Une autre partie de notre travail a été consacré à l'étude du mécanisme de l'autolyse.

Deux faits nous semblaient obscurs dans les constatations de JACOBY.

Tout d'abord, la lésion primitive, le phénomène initial de la dégénérescence graisseuse du foie, est-il constitué par l'apparition dans le foie, d'une plus grande quantité de ferment que, pour simplifier les choses, nous désignerons provisoirement sous le nom générique de ferment autolytique?

Ou bien, au contraire, ne doit-on pas admettre que le phosphore, comme tel ou sous forme d'un dérivé encore inconnu, tue d'abord la cellule du foie ou trouble sa fonction, la rendant ainsi plus accessible à l'action du ferment; et dans ces conditions, est-il nécessaire d'admettre que la quantité de ferment autolytique intrahépatique soit augmentée? Ne suffit-il pas d'admettre que la cellule du foie moins résistante ou morte, est plus facilement attaquée par les ferments autolytiques et fournit plus de moléculs de désintégration que la cellule normale?

Enfin, le fait de l'autolyse intra-vitam étant actuellement hors de conteste, s'il est prouvé qu'elle tient à la présence d'une plus grande quantité de ferment autolytique dans le foie, comment interpréter la précence de cette plus grande quantité de ferment ?

L'étude de cette question nous a forcément conduit à rechercher l'origine du ferment que l'on trouve normalement dans le foie après la mort. Nous avons dû nous demander si ce ferment n'existait déjà pas pendant la vie et, dans cette éventualité, chercher par quel mécanisme le foie peut se défendre contre l'action de ce ferment.

I. Modifications de la nutrition chez les animaux phosphorisés.

§ 1. ÉCHANGES NUTRITIFS.

Les recherches qui ont été faites jusqu'à ce jour pour déterminer les modifications apportées dans l'élimination des excréta ont montré, pour la plupart, une augmentation assez considérable de l'élimination de l'azote urinaire.



Les analyses d'urée ont donné des résultats moins concordants : le plus grand nombre admettent une augmentation de l'élimination, d'autres une diminution, d'autres enfin n'observent aucune modification.

On admet généralement que les phosphates sont éliminés en plus grande quantité.

Nous avons repris cette étude en essayant de déterminer quelles pourraient être les variations des rapports existant entre les quantités éliminées de ces divers éléments.

L'étude que nous avons faite des modifications de la nutrition a été exécutée sur des chiens mis en équilibre nutritif pendant un nombre suffisant de jours. Leur alimentation consistait en pain et en lait, en quantités appropriées. Les urines et les fèces étaient recueillies chaque jour au matin; les animaux étaient conservés dans des cages spéciales destinées à recueillir la totalité des excrétions.

L'analyse des urines portait sur la quantité, la densité, la réaction; on y dosait les chlorures, les phosphates, les sulfates, l'urée, l'azote total. Dans quelques cas nous avons étudié les modifications de point de congélation.

Le dosage des chlorures se faisait à l'aide d'une solution titrée de nitrate d'argent; l'indicateur employé était le chromate de potasse (Mohr).

Les phosphates étaient dosés par la solution de nitrate d'urane; la limite de réaction était donnée par le ferrocyanure de potasse, — par le procédé de la touche —.

Le dosage de sulfates a été fait par le procédé de Salkowsky :

On acidule 50 c.c. d'urine avec de l'acide chlorhydrique; on chauffe jusqu'à l'ébullition on ajoute une quantité suffisante de chlorure de baryum, et on laisse reposer 24 heures. On filtre ensuite sur un filtre taré, et après lavage suffisant à l'eau bouillante et à l'alcool du précipité obtenu, on calcine et on pèse.

Cette méthode de dosage est très exacte, mais elle a le tort d'être très longue. En effet, le lavage des filtres destinés à éliminer les chlorures, pour ne laisser sur le filtre que les sulfates qui doivent être pesés, exige un assez grand nombre de jours. Cette longue persistance des chlorures dans la masse du précipité est probablement due à l'emprisonnement des molécules chlorurées dans les cristaux de sulfate de baryum. D'autre part, les dosages de sulfates ne peuvent guère nous donner de renseignements, car le soufre ayant de même que l'azote la molécule albumineuse pour origine, il s'ensuit que les sulfates éliminés doivent rester continuellement

proportionnels à l'azote que l'on retrouve dans l'urine. Le fait a d'ailleurs été démontré expérimentalement (1).

Après nous en être persuadé par plusieurs séries de dosages, nous avons abandonné la recherche des sulfates comme ne devant pas nous donner de renseignements utiles.

Voici à titre d'exemple, les quantités de sulfates et d'azote totale que nous avons trouvées dans une de nos analyses :

	N en gr.	SULFATES	RAPPORTS	RAPPORT MOYEN
Avant l'intoxication .	4,280.17	2,294	1.86	1.855
	3,505.49	1,895	1.85	
Pendant l'intoxication	5,279.05	3,073	1.68	1.850
	5,845.93	2,892	2.02	

L'azote total est dosé par le procédé de KJELDALH, le sulfate ammonique, produit par la combinaison de l'azote avec l'acide sulfurique, est décomposé par l'hypobromite de soude dans l'appareil de DUPRÉ (2).

L'urée et l'ammoniaque sont également dosées par l'hypobromite de soude, après précipitation de tous les autres corps azotés par l'acide phosphotungstique.

Nous avons essayé de doser l'acide urique par le procédé LUDWIG SALKOWSKI, mais les faibles quantités d'urine sur lesquelles nous devions opérer, ne nous ont pas permis d'arriver à des résultats satisfaisants.

Les animaux en expérience ont été, sauf une exception, régulièrement mis à jeûn pendant leur intoxication. Ils ne nous ont donné aucune fois des matières fécales pendant leur inanition.

Voici la méthode généralement suivie dans nos expériences :

L'animal est étudié quelques jours en équilibre nutritif; il est ensuite mis à jeûn pendant deux jours dans certaines expériences; l'animal est enfin intoxiqué et continue à rester à jeûn.

L'inanition systématique à laquelle nous soumettons nos chiens, est nécessitée d'abord par l'irrégularité avec laquelle les chiens prennent leur ration pendant leur intoxication, de sorte que, dans l'interprétation des chiffres, il intervient un facteur très variable dont la valeur est difficilement appréciée; en outre, il leur arrive très fréquemment de vomir les aliments avalés, et ceux-ci se mélangeant à l'urine, rendent l'analyse impossible.

(1) VOIRIN : *Variation physiol. et pathol. du souffre urinaire.* Thèse de Nancy, 1894.

(2) HENRIJEAN et CORIN : Arch. de Pharmacod., 1899.



Enfin, les conditions de nutrition ayant été constamment les mêmes chez tous nos chiens par suite de l'adoption de ce système, il en résulte que la comparaison des différents bilans devient plus rapide et plus nette.

Les chiens expérimentés étaient pour la plupart intoxiqués à l'aide d'une solution de phosphore blanc dans l'huile de vaseline. Celle-ci contient à saturation 1/80 de phosphore. L'huile de vaseline est un meilleur excipient que les huiles ordinaires pour produire une intoxication chronique. En effet, tandis qu'avec les solutions de phosphore dans cet hydrocarbure nous avons eu très rarement des intoxications suraigües, déterminant la mort en un jour ou même en quelques heures, en employant les huiles ordinaires comme dissolvants, cet accident nous est arrivé fréquemment, alors que des doses semblables de phosphore étaient injectées.

L'alimentation de nos animaux consistait en pain et en lait pendant la période d'équilibre. Nous avons cherché la teneur en graisse, sucre, azote, hydrates de carbone NaCl, P_2O_5 de ces aliments. Les résultats obtenus dans une série d'analyses sont assez variables pour certains éléments.

Voici la composition minimale et maximale de ces aliments :

LAIT		PAIN	
Graisse .	30 à 35 %	N	1,268 gr. à 1,381 gr. %
Sucre. .	5,11 gr. à 5,40 gr. %	Hydrates de C.	39 gr. à 42 gr. %
N . . .	0,236 gr. à 0,502 gr. %	NaCl . . .	0,156 gr. à 0,239 gr. %
NaCl . .	0,036 gr. à 0,072 gr. %	P_2O_5 . . .	0,05 gr.
P_2O_5 . .	0,11 gr. à 0,24 gr. %		

Voici les protocoles de quelques expériences ; les résultats obtenus ont été réduits au kilogramme d'animal.

Les résultats sont données en grammes, sauf pour l'azote total et l'urée, qui sont évalués en c.c. d'azote ; la comparaison entre ces deux résultats est ainsi facilitée.

Nous avons représenté graphiquement ces résultats, et, comme il se présente souvent de grandes variations d'un jour à l'autre, par suite de la variabilité de la quantité d'urine émise, — parfois même elle est nulle, — nous avons représenté dans quelques cas la moyenne de deux en deux jours.

Nous donnerons d'abord l'analyse pour un chien normal, afin de fixer la valeur des diverses éliminations et l'exactitude de nos procédés.

Expérience I.

Chien de 6,700 kilogr. au début.

En équilibre nutritif du 27 mars au 2 avril.



Mis à jeûn le 3 avril.

Ration rendue le 5 et le 6 avril.

DATES	POIDS de l'animal	Volume de l'urine	N total en c.c.	Urée en c.c. de N	N différentiel	Phosphates	OBSERVATIONS
Mars 27	6,700 kgr.	345	228,2	157,3	70,9	0,04639	En équilibre.
» 28	—	350	195	148	47	0,0209	»
» 29	6,770 kgr.	400	243,3	177,2	66,1	0,0233	»
» 30	—	410	240,2	179,3	60,9	0,0291	»
» 31	—	330	209,8	162,5	47,3	0,0292	»
Avril 1	—	368	226,8	196,5	30,3	0,0296	»
» 2	6,800 kgr.	400	231	170,9	30,1	0 0388	»
» 3	—	430	209,9	170,6	39,3	0,0414	»
» 4	—	130	111,5	70,9	40,6	0,0172	Le chien est à jeûn.
» 5	6,750 kgr.	200	90	60,3	29,7	0,0111	»
» 6	—	250	147	103	44	0,0533	Le chien a reçu sa ration.
» 7	6,770 kgr.	505	254,5	167	87,5	0,0256	»

N. B. — Les quantités sont rapportées au kilogramme d'animal.

Expérience II.

Chien de 5,730 kilogr. au début.

Du 9 au 18 mai : équilibre nutritif.

Le 14 mai, au matin, injection de 1,2 centrigr. de phosphore par kilogr. Le chien pèse 5490 kilogr.

Le 19 mai : l'animal est trouvé mort.

Dates	Poids du chien	Volume de l'urine	N total en c.c.	Urée en c.c.	N différentiel en c.c.	Chlorures	Phosphates
Mai 9	5,370 kgr.	383	258,2	115,45	132,75	0,4637	0,1201
» 10	—	360	253	192,17	60,83	0,6519	0,0663
» 11	5,430 kgr.	362	290,9	188,5	102,4	0,5368	0,1046
» 12	—	457	341,7	308	33,7	0,4465	0,0363
» 13	—	352	249,8	222,02	27,78	0,3876	0,0316
» 14	5,490 kgr.	470	265,4	220,8	44,6	0,4281	0,04023
» 15	5,500 kgr.	375	358,6	255	103,6	0,6681	0,0409
» 16	—	330	410,5	202,8	207,7	0,6422	0,0306
» 17	—	327	400,4	187 2	213,2	0,1929	0,0434
» 18	5,500 kgr.	400	450,4	350	100,4	0,5164	0,0458

N. B. — Les résultats sont rapportés au kilogramme d'animal.

Ces résultats peuvent se résumer en prenant la moyenne quotidienne des éliminations avant et après l'intoxication ; nous cherchons en même

temps quel rapport existe entre les quantités éliminées avant et les quantités éliminées pendant l'intoxication.

Dates	N total en c.c.	Urée en c.c. de N	N différentiel en c.c.	Phosphates	Rapport Urée / N total	Rapport P_2O_5 / N alloxurique
Du 9 au 14	276,5	207,84	68,66	0,0669	0,752	0,97
Du 15 au 18	404,975	248,75	156,225	0,0402	0,625	0,25
Rapport .	1,5	1,2	2,26	0,6		

L'examen de ce résumé nous montre une augmentation de l'élimination de l'azote total et de l'azote uréique.

Dans cette expérience, la quantité d'urée éliminée est proportionnellement plus faible que la quantité d'azote totale. Les phosphates ont été éliminés en quantité moins considérable pendant l'intoxication.

C'est d'ailleurs la seule expérience dans laquelle nous ayons constaté ce fait.

Expérience III.

Chien de 7,550 kilogr. au début.

Du 26 mai au 2 juin, équilibre nutritif; la ration se compose de 100 gr. de pain, 250 gr. de lait, 200 gr. d'eau.

Le 2 juin, au soir, injection de 0,015 gr. par kilogr. et mis à jeûn, dès le 3 juin jusqu'à la fin, à l'exception du 6 juin, où l'animal reçoit une ration.

Le 9 juin, mort de l'animal.

Dates	Poids de l'animal	Volume de l'urine	N total en c.c.	Urée en c.c. de N	Chlorures	Phosphates	OBSERVATIONS
Mai 26	7,550 kgr.	158	148,2	115,2	0,2435	0.0249	Équilibre nutritif.
» 27	—	305	200,9	129,1	0,3120	0,03587	» »
» 28	—	370	201,7	131,8	0,3867	0,0224	» »
» 29	7,600 kgr.	338	227,9	164,1	0,3913	0,02046	» »
» 30	—	378	241,02	178,85	0,3203	0,02636	» »
» 31	—	357	199,96	138,29	0,3570	0 04415	» »
Juin 1	—	305	219,1	162,27	0,2730	0,02528	» »
» 2	7,580 kgr.	450	191,1	136,5	0,4570	0,03470	Intoxication et jeûn.
» 3	—	?	?	?	?	?	Vomissements dans l'urine.
» 4	—	122	?	173,07	0,0468	0,05398	Jeûn.
» 5	7,100 kgr.	800	1112,5	850,3	0,2000	0,08677	»
» 6	—	215	346,4	306,3	0,04426	0,07684	On donne une ration.
» 7	—	485	567	464,2	0,07461	0,05370	Jeûn.
» 8	6,200 kgr.	515	456,8	335	0,05814	0,03140	»
» 9	—	497	296,8	216 5	0,03847	0,02600	»

N. B. — Les résultats sont rapportés au kilogramme d'animal.

Les résultats présentant d'assez fortes oscillations par suite de la variation de la quantité d'urine éliminée par jour, le tableau graphique de ce bilan a été dressé en prenant la moyenne de deux en deux jours.

Dates	N total en c.c.	Urée en c.c. de N	Chlorures	Phosphates	N différentiel en c.c.
26—27	174,6	122,1	0,2775	0,0304	52,50
28—29	214,8	147,9	0,3860	0,0214	66,90
30—31	220,5	158,6	0,3386	0,0353	61,90
1—2	205,1	149,4	0,3500	0,0299	55,70
3—4	?	173,07	0,0468	0,0539	?
5—6	729 5	578,3	0,12213	0,0818	151,2
7—8	511,9	399,6	0,06637	0,0426	112,3
9	269,8	216,5	0,03847	0,0269	53,3

Les réultats obtenus peuvent se résumer en prenant les moyennes par jour et par kilogr. avant et après l'intoxication, et en déterminant le rapport existant entre les quantités éliminées avant et les quantités éliminées pendant l'intoxication.

Dates	N total en c.c.	N uréique en c.c.	N alloxurique en c.c.	Phosphates	RAPPORT	
					$\frac{\text{N uréique}}{\text{N total}}$	$\frac{P_2O_5}{\text{N allox.}}$
26 mai—2 juin	203,7	144,48	59,12	0,0295	0,709	0,4859
3—9 juin . .	503,7	398,1	104,6	0,0513	0.79	0.4016
Rapport . .	2,5	2,76	1,77	1,7	—	—

Dans cette expérience nous ne pouvons guère comparer directement les modifications des éliminations, car l'animal, qui était en équilibre, n'a plus reçu sa ration après avoir été intoxiqué.

Voici quelles étaient les quantités d'azote et de P_2O_5 qu'il recevait journellement lorsqu'on lui donnait sa ration.

Azote : 272,21 c.c. à 361,46 c.c.
P_2O_5 : 0,043 gr. à 0,086 gr.

Quoique ces quantités d'azote et de phosphates (qui correspondent à la totalité des éliminations avant l'intoxication) aient été supprimées, l'urine de l'animal contenait cependant après l'intoxication une quantité d'azote et d'urée plus que doublée et une quantité de phosphates qui n'était pas loin d'être aussi deux fois plus considérable.

Le rapport de l'urée à l'azote total a été un peu augmenté; le rapport des phosphates à l'azote non uréique est au contraire un peu diminué.

Expérience IV.

Chien de 4,770 kilogr. au début de l'analyse.

Du 22 au 23 janvier : équilibre nutritif; le 23, on supprime la ration.

Du 24 au 30, jeûn; le 25, au matin, injection de 0,008 gr. de phosphore par kilogr.; l'animal pèse à ce moment 4800 kilogr.

Le 31, mort de l'animal.

Dates	Poids de l'animal	Volume de l'urine	N total en c.c.	N uréique en c.c.	N différentiel en c.c.	Phosphates	OBSERVATIONS
Janvier 22	4,770 kgr.	520	237,65	115,4	122 25	0,0747	Equilibre nutritif.
» 23		360	158,6	109,19	49,41	0,0613	»
» 24		475	253,46	83,021	170,44	0,0480	L'animal est à jeûn.
» 25	4,800 kgr.	65	138,9	107,10	31,80	0,0492	Id. intoxication.
» 26		73	96,36	51,58	44,78	0,0831	Jeûn et intoxication.
» 27		250	398,8	349,00	49,8	0,1570	»
» 28		85	381,5	175,08	206,42	0,1280	»
» 29		192	506,26	308.23	198.03	0,1309	»
» 30		370	438,017	294,23	143,78	0,1555	»

Les résultats peuvent se résumer comme suit en prenant la moyenne par jour et par kilogramme.

Dates	N total en c.c.	N uréique en c.c.	N différentiel en c.c.	P_2O_5	RAPPORT $\frac{\text{Urée}}{\text{N total}}$	RAPPORT $\frac{P_2O_5}{\text{N alloxur.}}$	OBSERVATIONS
22,23	198,13	112,305	85,825	0,068	0,566	0.792	Equilibre.
25,25	195,14	95,063	100,08	0,0486	0,486	0.486	Jeûn.
26,30	376,57	241,830	134,74	0,13682	0,633	1,02	Jeûn et intoxication

D'après les chiffres fournis par ce résumé on voit, en comparant les éliminations du chien à jeûn avec celles du chien à jeûn et intoxiqué, que l'élimination des divers éléments étudiés a été exagérée dans des limites assez considérables.

L'azote total a été éliminé dans des proportions 2,14 fois plus fortes.
L'urée a été éliminée » » 2,5 » »
L'azote différentiel a été éliminé » » 1,34 » »
Les phosphates ont été éliminés » » 2,8 » »

Le parallélisme des diverses éliminations n'est donc pas absolument constant; dans cette expérience, les phosphates surtout ont été éliminés en plus grande quantité; l'exagération de l'élimination de l'urée a été plus considérable que celle de l'azote total, d'où augmentation du rapport



de l'urée à l'azote total, et par conséquent la surélimination de l'azote différentiel a été concurremment diminuée.

Ce fait, rapproché de l'augmentation plus considérable de la surproduction des phosphates, explique que le rapport des phosphates à l'azote alloxurique ait été plus que doublé.

Expérience V.

Chien de 3,450 gr. au début de l'analyse.

24 novembre : repas.

25 et jours suivants : jeûn.

27 novembre : Injection de 0,015 gr. par kilogr.

14 décembre : mort de l'animal.

Dates	Poids du chien	Vol. d'urine	N total en c.c.	Urée en c.c. de N	N différentiel en c.c.	Chlorures	Phosph.	OBSERVATIONS
Nov. 25	3,450 kgr.	170	283,186	189,419	74,78	—	0.0358	Mis à jeûn.
» 26	—	120	?	208,00	?	0,02727	0,04545	»
» 27	3,150 kgr.	100	362,524	222,05	141,47	0,04254	0,01904	»
» 28	—	80	?	216,21	?	0,1485 (?)	0,04321	Intoxication.
» 29	—	75	607.198	337,937	269.26	0,01536	0,06430	Jeûn et intoxication
» 30	2,835 kgr.	85	758,1	375,66	382,46	0,0371	0,07523	»
Déc. 1	—	70	559,822	339,163	220,66	0,0327	0,05036	»
» 2	—	68	670,845	334,878	335,97	0,05056	0 05888	»
» 3	2,610 kgr.	87	707,654	428,275	279,38	0,0862	0,04885	»
» 4	—	110	500,732	387,53	113,20	0,0447	0,04853	»
» 5	—	165	698,785	560,342	138,44	0,0394	0,07395	»
» 6	2.475 kgr.	155	411,253	347,183	64,09	0,0160	0,04540	»
» 7	—	170	390,588	274,041	116,55	0,01224	0.02602	»
» 8	2,335 kgr.	195	580,435	419,597	160,84	0,006172	0,036406	»
» 9	2,430 kgr.	150	314,6	260,255	54,345	0,006	0,02932	»

N. B. — Les quantités sont rapportées au kilogramme d'animal.

Moyennes par jour et par kilogramme avant et après l'intoxication.

Dates	N total en c.c.	Urée en c.c. de N	N différentiel en c.c.	Phosphates	RAPPORT Urée / N total	RAPPORT P_2O_5 / N allox.	OBSERVATIONS
25—27 nov.	323,4	202,2	118,15	0,03406	0.629	0,287	Animal à jeûn.
28 nov.—9 déc.	367,26	356,8	200,82	0,0525	0,625	0,262	Id. à jeûn et intox.

L'examen de ce résumé nous montre que les différents éléments de l'urine, toutes conditions restant les mêmes, ont été éliminés en quantité beaucoup plus considérables, et l'exagération de l'élimination a été assez exactement la même pour chacun des éléments.

L'azote total a été éliminé dans une proportion 1,7 fois plus considérable.

L'urée a été éliminée dans une proportion 1,6 fois plus considérable.

L'azote différentiel a été éliminé dans une proportion 1,7 fois plus considérable.

Les phosphates ont été éliminés dans une proportion 1,7 fois plus considérable.

Le rapport de l'urée à l'azote total est resté très constant puisqu'il a varié proportionnellement de moins d'un centième.

Le rapport des phosphates à l'azote alloxurique s'est abaissé proportionnellement d'un dixième.

La représentation graphique a été faite en prenant la moyenne des éliminations de deux en deux jours.

Moyennes des éliminations de deux en deux jours.

Dates	N total en c.c.	Urée en c.c. de N	N différentiel en c.c.	Chlorures	Phosphates	OBSERVATIONS
25 nov. . . .	283,2	189,4	64,78	—	0,0358	Chien en équilibre.
26—27 nov. . .	363,5	222,05	141,47	0,034905	0,03225	Chien à jeûn. Intoxication.
28—29 nov. . .	607,18	277	269,26	0,98193(?)	0.05376	Ch. intoxiqué et à jeûn.
30 nov.—1 déc.	658,95	357,4	301,56	0,0349	0,0728	»
2—3 déc. . .	686,25	381,6	307,67	0,04563	0,05387	»
4—5 déc. . .	599,76	473,9	125,32	0.04205	0,06124	»
6—7 déc. . .	400,92	310,6	90,31	0,01412	0,03571	»
8—9 déc. . .	447,52	339,9	107,59	0,00609	0,03786	»

CONCLUSIONS.

Si nous essayons maintenant de résumer les résultats que nous a donnés cette série d'expériences, nous constatons les faits suivants :

1° Dans tous les cas d'intoxication phosphorée, il existe une augmentation considérable de l'élimination de l'azote total. Les animaux sur lesquels ont porté nos recherches étant des chiens, il ne peut être question d'attribuer cette augmentation d'élimination d'azote à l'inanition (expér. de HEYMANS sur l'inanition chez le lapin (1)) :

Tous les auteurs qui ont étudié l'inanition chez le chien et chez le chat (E. VOIT (2), BIDDER et SCHMIDT (3), pour ne citer que ceux-là), ont constaté

(1) HEYMANS : *Recherches expérimentales sur l'inanition chez le lapin.* Arch. de Pharmacodynamie, Vol. II, p. 315.

(2) VOIT : Zeitschr. für Biologie, 1886.

(3) BIDDER und SCHMIDT : *Die Verdauungssäfte.* 1852.



chez ces animaux une diminution constante et progressive de l'élimination de l'azote (ou de l'urée).

2° En ce qui concerne nos analyses d'urée, les résultats ne sont pas absolument utilisables; le procédé que nous avons employé, en effet, ne permet pas de séparer de l'urée, l'ammoniaque, d'une part, les acides aminés, d'autre part. Or, les récents travaux de WOLHGEMUTH (1) ont établi que, chez les animaux empoisonnés par le phosphore, l'urine contenait des corps de cette nature (peut-être de l'arginine?).

Ce résultat était à prévoir si l'on songe que plusieurs auteurs ont trouvé dans l'urine d'animaux phosphorisés, de la leucine et de la tyrosine. En ce qui concerne l'ammoniaque, il est éminemment probable aussi que l'urine de ces animaux en contient de plus grandes quantités que l'urine normale. En effet, tous les auteurs qui ont étudié la réaction du sang dans cette intoxication, ont constaté une diminution de l'alcalinité de ce liquide; or cette diminution d'alcalinité appelle fatalement, chez les carnivores et chez le chien en particulier, une augmentation de l'élimination d'ammoniaque (WALTER (2)).

Il eût été intéressant de voir, pour pénétrer plus profondément dans l'intimité des modifications de la nutrition, si l'augmentation de l'azote total, augmentation presque aussi forte que celle de l'azote que nous appelons uréique, pour éviter des longueurs inutiles, il eût été intéressant, disons-nous, de voir si cette augmentation tient à une augmentation de l'acide urique.

Nous avons dit plus haut les raisons qui nous ont empêché de faire systématiquement la recherche de ce dernier corps. Néanmoins, nous avons tout lieu de croire que cet élément, lui aussi, est augmenté. Il serait difficile d'admettre une destruction de matières albuminoïdes aussi intense que celle que l'on constate ici, sans que les noyaux cellulaires eux-mêmes, la principale source de l'acide urique, fussent également intéressés.

3° Dans tous les cas — sauf un — d'intoxication, nous avons vu que l'acide phosphorique éliminé par les urines était également augmenté. Cette augmentation se fait, en général, dans les mêmes proportions, ou à peu près, que l'azote non uréique. Ce serait une raison de croire que les noyaux cellulaires se détruisent et par conséquent, que l'acide urique, lui aussi, est éliminé en plus grande quantité.

---

(1) WOHLGEMUTH : *Zur Kenntniss des Phosphorharns.* Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1905, Bd. 44, S. 74.

(2) WALTER : *Die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus.* Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakologie, Bd. VII.



Il est bon de remarquer, cependant, qu'une partie au moins de cette augmentation de l'excrétion de l'acide phosphorique peut être mise sur le compte de la destruction de la lécithine (et du protagon) constatée déjà antérieurement par TINTEMANN et WALDVOGEL (1) et, beaucoup avant eux, par HEFFTER (2). Il serait donc prématuré de conclure de ce fait à une pure et simple destruction de noyaux, et plus prématuré encore de conclure à une augmentation de l'acide urique éliminé.

4° L'élimination du soufre, dans les deux cas où nous l'avons étudiée, suit les variations de l'élimination de l'azote total. Elle témoigne, par conséquent, elle aussi, d'une destruction plus intense de matières albuminoïdes.

5° Quant à l'élimination des chlorures, elle diminue considérablement, ce qui est en rapport avec l'inanition des animaux.

§ 2. ÉCHANGES RESPIRATOIRES.

Les modifications amenées dans les échanges respiratoires par suite du phosphorisme ont été étudiées par différents auteurs, mais avec des résultats assez contradictoires.

D'après LO MONACO (l. c.) les échanges ne sont pas modifiés; ses recherches ont été faites sur des souris; ATHANASIU (l. c.) qui a opéré sur des grenouilles, pense que les modifications des échanges, si elles existent, sont en tout cas très faibles; enfin BAUER admet une diminution des échanges.

BAUER nous donne les résultats d'une expérience faite sur un chien en inanition.

Les échanges gazeux pour trois heures d'expérience sont les suivantes :

1er jour d'inanition :	11,36 gr. Ox.	— 13,5 CO_2	— $\frac{CO_2}{O}$	= 0,86
2e » »	8,11 » »	— 9,5 »	— $\frac{CO_2}{O}$	= 0,85
3e » » et intox. :	4,5 » »	— 5,04 »	— $\frac{CO_2}{O}$	= 0,81

D'après BAUER, les échanges seraient donc diminués à peu près de moitié. Mais l'auteur ne nous donne qu'une seule expérience contenant simplement trois analyses. En outre, ses quotients sont notablement trop

---

(1) TINTEMANN und WALDVOGEL : *Natur der Ph.-Vergiftung*. Centralblatt f. allgemeine Pathologie und pathol. Anatomie. Bd. XV, N° 3, 1904.

(2) HEFFTER : *Das Lecithin der Leber und sein Verhalten bei der Ph.-Vergiftung*. Arch. f. exper. Pathologie und Pharmakologie. Bd. XXVIII, S. 97.



élevés : en effet, on admet que les quotients d'inanition varient entre 0,76 et 0,74 et que le quotient d'alimentation mixte est 0,86.

L'auteur note d'ailleurs que le quotient d'inanition, d'après PETENKOFER — dont il a employé l'appareil pour faire ses recherches — est d'environ 0,74; mais d'après lui, il n'y a guère de différence appréciable entre ses résultats (0,86) et ceux de PETENKOFER (0,74)!

Quoi qu'il en soit de la valeur absolue de ses évaluations, BAUER observe une diminution des échanges avec abaissement du quotient par suite de l'intoxication. Or, d'après lui, ces modifications ne peuvent avoir qu'une interprétation. Nous allons la rapporter textuellement :

« Bien que, dans l'intoxication phosphorée il existe plus de graisse » que normalement, — graisse ayant pour origine la destruction exagérée » d'albumine, — malgré ce fait, il se brûle moins de graisse provenant de » l'albumine et il y a moins d'oxygène consommé.

» Le phosphore aurait donc une action comparable à celle de certaines » substances non azotées — comme l'alcool, — faisant partie de l'alimen» tation, dont la présence aurait pour résultat de diminuer la quantité » d'oxygène qui entre dans le sang.

» Donc, deux modifications distinctes caractérisent le phosphorisme : » 1° plus grande destruction d'albumine; 2° plus faible consommation » d'oxygène et réduction de la destruction de graisse.

» L'accumulation de la graisse est facilement expliquée : la graisse ne » vient pas de la nourriture; elle n'a pas été non plus transportée comme » telle d'autres organes où elle préexistait; elle s'est formée là où on la » trouve plus tard, — muscles, épithéliums, etc. — aux dépens de l'albumine » circulatoire ou de l'albumine des cellules. Très probablement le mode de » destruction de l'albumine est ici tout à fait normal; mais ensuite les » produits de dédoublement peuvent ne pas se détruire par suite du faible » apport d'oxygène. (C'est ce qui s'observe régulièrement, dans les intoxi» cations, pour la graisse, corps peu oxydable.)

» Le même fait s'observe dans les cellules qui ne peuvent recevoir que » peu d'oxygène, telles les cellules du pus ou de la levure, les cellules du » foie, dans l'atrophie aiguë de cet organe, dans lesquelles on peut déceler » de la graisse, de la leucine et de la tyrosine.

» Le fait que la quantité d'albumine détruite dans le phosphorisme » est beaucoup plus considérable prouve surabondamment que cette » destruction est complètement indépendante de l'apport d'oxygène, tandis » que les produits de dédoublement par une destruction ultérieure se » transforment en combinaisons plus riches en oxygène. »

Nous avons repris cette étude pour essayer de déterminer quelles étaient réellement les modifications des échanges et du quotient respiratoire.

Les recherches faites sur les modifications des échanges respiratoires chez les chiens intoxiqués ont été entreprises avec l'appareil de GEPPERT, modifié par HENRIJEAN et CORIN. (Arch. de Pharmacod., 1896) et auquel nous avons apporté un léger changement.

Cet appareil se compose d'une cloche d'une trentaine de litres, hermétiquement close, dans laquelle on place l'animal en expérience. L'air de la cloche est continuellement aspiré, puis refoulé, par une pompe à mercure à travers une série de flacons laveurs contenant de la soude, ce qui a pour résultat de débarrasser l'air du CO_2 qu'il contient. L'oxygène est fourni par des appareils à déplacement gradués; le vide qui s'y produit est comblé par une rentrée d'eau de même volume. C'est ici que nous avons quelque peu modifié l'appareil.

L'oxygène est renfermé dans un cylindre gradué en centimètres cubes. A la partie supérieure de ce récipient s'abouchent deux tubes, l'un amenant l'oxygène à la cloche, l'autre, suffisamment large pour qu'il ne s'y produise pas de phénomène capillaire, est en rapport avec un flacon de MARIOTTE à pression égale à o. Si de l'oxygène passe dans la cloche, le vide produit dans le récipient à oxygène est aussitôt comblé par le passage dans celui-ci d'une quantité d'eau, exactement égale au volume d'oxygène qui est sorti. De la sorte, l'oxygène qui se trouve dans ce tube gradué est toujours exactement à la pression o.

Pour remplacer, par de l'oxygène, l'eau qui a rempli peu à peu ce tube, on évacue l'eau par un tuyau abouché à la partie inférieure du cylindre, tandis que l'oxygène rentre par un 3e tube placé à la partie supérieure du récipient à oxygène.

Cette petite modification facilite la lecture de la quantité d'oxygène absorbée et assure la régularité de l'appareil.

Grâce à cet appareil, nous pouvons donc connaître directement, par une simple lecture, la quantité d'oxygène absorbée. Le CO_2 exhalé a été fixé par NaOH. Pour doser ce CO_2, combiné à NaOH, nous employons la méthode suivante : Nous prenons des solutions de soude dont nous dosons l'alcalinité à l'aide d'une solution titrée d'acide oxalique (5,6431 gr. par litre), après avoir eu soin de précipiter les carbonates en solution par le $BaCl_2$.

Nous introduisons dans nos flacons une quantité connue de notre solution de NaOH dosée. Après l'expérience, nous reprenons cette



solution et nous faisons à nouveau le dosage de son alcalinité, après précipitation des carbonates par le $BaCl_2$. La différence entre les quantités de solution oxalique nécessaires pour neutraliser la solution de soude avant et après l'opération correspond à la quantité de NaOH qui a été transformée en Na_2CO_3, et la solution oxalique est faite de telle façon que 1 c.c. correspond à 1 c.c. de CO_2 à 0°. Le nombre de c.c de solution oxalique constituant la différence des deux dosages, correspond donc au nombre de c.c. de CO_2 qui ont été fixés par NaOH.

Pour chaque expérience, nous donnerons par heure et par kilogramme d'animal, les quantités d'oxygène absorbé et de CO_2 éliminé, et nous calculerons la valeur du quotient respiratoire, c'est-à-dire, du rapport existant entre le CO_2 éliminé et l'oxygène consommé.

Nous allons commencer par étudier les résultats obtenus chez un chien normal aux différentes heures de la journée.

Expérience I.

Chien de 5,200 kilogr. en équilibre depuis quelques jours.

Il reçoit sa ration : 100 gr. de pain, 250 gr. de lait, à 9 heures.

Les quantités obtenues sont rapportées à la température 0°, à la pression 760 mm. et au kilogramme d'animal.

DATES	HEURES	OXYGÈNE	ANH. CARB.	QUOTIENT $\frac{CO_2}{O}$
7 août	10.45—11.45	644,7	—	—
»	14.30—15.30	519,2	—	—
»	16.30—17.30	488,5	—	—
8 août	10—11	678	679,9	1,000
»	14—15	661,9	600	0,906
»	18.20—19.20	524,6	484,6	0,897
»	22.25—23.23	496,9	380	0,765
9 août	3.50—4.50	456,4	376,5	0,733
»	11.25—12.25	589,6	490	0.831
»	15.30—16.30	523,9	470,6	0,898
»	19—20	449,6	361,5	0,804
»	22.20—23.20	480,5	300	0,742
10 août	8.25—9.25	554	382,4	0,690
»	11—12	416,9	447,8	1,074
»	14—15	585,2	514,5	0,879
»	18.35—19.35	492,4	448,2	0,877
»	21.25—22.25	411,7	351,1	0,853

Ces chiffres se rapprochent très sensiblement de la normale; de plus, ils montrent nettement l'augmentation des combustions et du quotient



respiratoire pendant la digestion. Nous pouvons donc avoir confiance dans les résultats fournis par l'appareil et dans nos méthodes de dosage.

Nous étudions ensuite la valeur des échanges chez un chien en inanition depuis 24 heures.

Expérience II.

Chien de 3 kilogr.

L'animal a reçu sa dernière ration, la veille à 9 heures.

Les chiffres sont rapportés à la température 0°, à la pression de 760 mm. et au kilogramme d'animal.

DATES	HEURES	OXYGÈNE	ANH CARB.	O par heure	CO_2 par heure	$\frac{CO_2}{O}$
16 août	9.40—13.40	2830,5	2289,1	707,3	572,2	0,807
»	13.40—14.40	731,5	589 3	731,5	589,3	0,805

Ces chiffres concordent assez bien avec ceux qui ont été obtenus par les différents auteurs qui ont étudié cette question.

Nous donnons maintenant quelques-unes de nos analyses faites sur des chiens intoxiqués.

Expérience III.

Chien de 3,200 kilogr., en équilibre.

29 août : repas au matin.

30 » : jeûn, analyse. Après l'analyse on donne à manger au chien.

31 » : repas au matin. Le soir, injection de 0,015 gr. de phosphore par kilogr. d'animal.

1 Sept. : jeûn, analyse.

2 » : mort du chien.

Volumes rapportés a 0°, pression 760 mm. au kilogramme d'animal.

DATES	HEURES	OXYGÈNE	CO_2	O par heure	CO_2 par heure	$\frac{CO_2}{O}$
30 août	8—10	1463,2	1229,9	731,6	614,95	0,8426
»	10—12	1546,2	1259,2	773,1	629,6	0,8259
»	12—14	1751,1	1518,8	875,55	759,4	0,867
»	14—16	2042,4	1600	1021,2	800	0,7036
»	16—18	1409,5	1500	704,75	750	0,773
»	18—20	1735,5	1593,7	867,75	746,85	0,918
»	20—22	1925,9	1887,5	962,95	943,71	0,8178
»	22—24	1900	1697	905	846,5	0,878
1 sept.	9—11	1581	1179,4	750,5	589,7	0,785
»	11—13	1581,7	1290,7	790,85	645,35	0,816
»	13—15	1517,9	1207	785,95	603,5	0,794
»	15—17	1388,8	1015,7	694,4	507,85	0,731
»	17—19	1349,3	1012,5	674,65	506.25	0,753
»	19—21	1331,2	950	665	475	0,731

On voit que le chien s'est trouvé exactement dans les mêmes conditions de nutrition pendant les deux séries d'expériences. Les différences existant entre les échanges du 30 août et du 1er septembre sont donc uniquement dues à l'intoxication.

Ces résultats nous montrent que, sous l'influence de l'intoxication, il y a diminution de O absorbé et du CO_2 exhalé ; le quotient respiratoire est également devenu inférieur à ce qu'il était avant l'intoxication.

Expérience IV.

Chien de 5,500 kilogr.

L'animal est à jeûn depuis la veille au matin.

On le place dans l'appareil pendant quelques heures, ensuite on lui injecte 0,015 gr. de phosphore par kilogr. en répartissant l'injection sur plusieurs points de la peau pour hâter la résorption. De la sorte, on produit une intoxication suraiguë. L'animal est replacé dans l'appareil deux heures après l'injection.

Le chien meurt pendant la nuit.

HEURES	O par kilogr.	CO_2 par kilogr.	$\frac{CO_2}{O}$	OBSERVATIONS
9—10	740,18	570,4	0,771	L'animal est à jeûn.
11—12	678,9	499,4	0,735	»
14—15	640,2	433,8	0,768	L'animal est à jeûn et intoxiqué.
16—17	488,8	324,3	0,663	»

Dans ce cas d'intoxication suraiguë, les chiffres obtenus montrent encore nettement une diminution d'O absorbé et du CO_2 éliminé. Le quotient est également réduit.

Expérience V.

Chien de 4 kilogr.

15, 16, 17 octobre : repas le matin à 9 heures.

17 » : intoxication : 0,012 gr. par kilogr.

18, 19 » : l'animal est mis à jeûn.

20 » : mort du chien.

DATES	HEURES	O par kilogr.	CO_2 par kilogr.	$\frac{CO_2}{O}$	OBSERVATIONS
15 oct.	13—14	622,81	563,52	0,947	L'animal reçoit sa ration.
»	17—18	805,08	624,5	0,773	
»	22—23	592,21	516,5	0,872	
16 oct.	8—9	572,3	392,06	0,789	»
»	14—15	532,8	?	?	
»	18—19	711,61	799	1,12	
»	23—24	538,37	465,2	0,865	
17 oct.	8—9	514,96	484,5	0,892	»
»	12—13	573,48	112,75	0,894	
»	16—17	599,23	649,35	1,080	
»	22—23	585,19	582,55	0,909	
18 oct.	12—13	514,96	437,41	0,848	L'animal est à jeûn et intoxiqué.
»	17—18	567,77	423,4	0,745	
»	20—21	572,43	431,65	0,753	
»	22—23	553,81	421,3	0,759	
19 oct.	12—13	477,81	359,35	0,752	»
»	17—18	398,95	?	?	
»	18—19	494,59	379,5	0,477	
»	21—22	510,29	393,5	0.807	

Dans cette expérience, on constate une diminution des échanges à la suite de l'intoxication avec mise à jeûn; cette diminution est donc due à l'influence de deux facteurs, et nous ne pourrions avec certitude décider quelle part revient à l'intoxication dans ce ralentissement des échanges.

Cette expérience nous sera utile uniquement au point de vue du quotient qui est inférieur au quotient d'inanition, comme nous le verrons plus loin.

Avant de passer à l'étude des modifications du quotient, nous donnerons encore deux des analyses que nous avons faites de l'oxygène absorbé par des lapins à l'état normal, puis intoxiqués.

L'analyse a été faite à l'aide de l'oxygénographe de FRÉDÉRICQ. (Bull. Acad. Belg. 1886.)

Expériences VI et VII.

a) Lapin I, de 2030 gr., en équilibre avant et après l'intoxication : 0,009 gr. de phosphore par kilogr.

b) Lapin II, de 1500 gr., en inanition avant et après l'intoxication : 0,009 de phosphore par kilogr. Le lapin est mis en inanition de la même façon que le chien de l'expérience III.



	Oxygène par heure et par kgr.	
	Lapin I	Lapin II
Avant l'intoxication	788	772
» »	768	800
Après l'intoxication	748	640
» »	630	666

Ces expériences, de même que toutes celles qui précèdent, montrent encore une fois une diminution de l'oxygène absorbé pendant l'intoxication.

Nous allons résumer nos expériences en examinant isolément les modifications dans l'absorption de l'oxygène, l'élimination de CO_2 et les variations du quotient dans l'intoxication phosphorée.

Si nous prenons la moyenne des quantités d'oxygène absorbé avant l'intoxication et la moyenne pendant l'intoxication, quantités trouvées dans nos expériences III, IV, VI et VII, — l'expérience V ne peut être examinée ici à cause des modifications apportées par suite du changement dans l'alimentation, — nous obtenons le tableau suivant :

	Exp. III	Exp. IV	Exp. VI	Exp. VII
Avant l'intoxication	865,86	709,54	778	786
Pendant »	748,54	564,5	689	653
Rapport . . .	0,86	0,80	0,89	0,83
Moyenne . .	0,845			

On voit, d'après ce résumé, que le rapport de la quantité d'oxygène absorbé avant l'intoxication à celle consommée pendant l'intoxication, varie de 0,80 à 0,89 ; d'où nous pouvons conclure que les combustions sont diminuées dans le phosphorisme, dans des proportions variant entre 1/5, 1/6, 1/7, 1/9.

La quantité de CO_2 exhalé est aussi diminuée par l'empoisonnement, ainsi que le montre le résumé suivant :

	Exp. III	Exp. IV
Avant l'intoxication	761,76	534,9
Pendant »	578,86	379,05
Rapport	0,76	0,71

Le rapport des quantités éliminées avant, à celles éliminées pendant l'intoxication varie de 0,71 à 0,76 ; c'est-à-dire que la quantité de CO_2 exhalé est diminuée dans des proportions variant entre 1/3 et 1/4.



Ils nous reste à nous occuper des modifications du quotient respiratoire dues au phosphorisme aigu. Ce point est très important pour arriver à l'interprétation d'une partie du problème des échanges pendant l'intoxication.

Le quotient respiratoire est le rapport existant entre le volume de CO_2 exhalé par la respiration et le volume de l'O, absorbé. Ce quotient $\frac{CO_2}{O}$ est, la plupart du temps, plus petit que l'unité; autrement dit, l'O. consommé ne se retrouve pas complètement dans l'O du CO_2 exhalé; c'est-à-dire que l'O. absorbé n'a pas été uniquement employé à former du CO_2.

Le quotient varie avec la nature des substances brûlées dans l'organisme, celle-ci exigeant, pour s'oxyder, la même quantité d'O. que si elles étaient brûlées à l'air libre.

Si les substances brûlées dans l'organisme sont composées de C, H, O en proportions telles que l'O soit en quantité suffisante pour se combiner à l'H et donner H_2O, il suffira de fournir la quantité d'O nécessaire pour transformer C en CO_2, et le quotient $\frac{CO_2}{O}$ sera égal à 1.

On a calculé de la sorte (L. Frédericq : Éléments de Physiologie), que le quotient de combustion des graisses est environ 0,70, le quotient d'alimentation mixte 0,86, le quotient d'inanition 0,76 (albumine et graisse brûlées).

Le quotient deviendra supérieur à l'unité, si des hydrocarbonés se transforment en graisse; en effet, la graisse contenant moins d'O que les hydrocarbonés, une quantité d'O devient libre et peut former du CO_2; il y a donc une partie de CO_2 éliminé qui n'aura pas exigé une absorption préalable d'O et $\frac{CO_2}{O}$ sera plus grand que 1.

Voici, réunis en un tableau, les quotients que nous avons trouvés dans nos différentes recherches. Ce tableau nous montre que :

1° Le quotient obtenu pendant l'alimentation est 0,893;

2° » » » l'inanition est 0,799;

3° » » » l'intoxication combinée à l'inanition est 0,745, inférieur à celui de l'inanition.

Les deux premiers quotients sont proportionnellement correspondants à ceux trouvés par les différents auteurs : 0,86 pendant l'alimentation, 0,76 pendant l'inanition.

HEURES	CHIEN NORMAL EN ÉQUILIBRE — Repas tous les jours à 9 heures. — Expérience I			Expérience V			CHIEN NORMAL A JEÛN — Exp. II	Exp. III	Exp. IV	CHIEN A JEÛN ET INTOXIQUÉ — Exp. III	Exp. IV	Expérience V	
8					0,789	0,892							
9			0,690					0,843	0,771				
10	1,000									0,785			
11							0,807	0,826	0,735				
12		0,831	1,047			0,894				0,811			
13				0,947				0,867				0,848	0,752
14	0,906		0,879				0,805			0,794	0,678		
15								0,784					
16		0,898				1,080				0,731	0,663		
17				0,773				0,773				0,745	
18					1,120					0,753			0,744
19	0,897		0,877					0,918					
20		0,804								0,713		0,753	0,807
21								0,818					
22			0,853	0,872		0,909						0,759	
23	0,765	0,742			0,865			0,878					
24													
1													
2													
3	0,733												
MOYENNES	0,860	0,810	0,875	0,864	0,993	0,994	0,806	0,838	0,753	0,765	0,671	0,776	0,767
		0,851			0,934							0,772	
			0,893					0,799			0,745		

CONCLUSIONS.

Le premier fait général qui ressort de la comparaison des chiffres obtenus avant et après l'intoxication est que, chez les animaux empoisonnés par le phosphore, les combustions respiratoires sont diminuées dans des proportions assez considérables, moins considérables cependant que celles que BAUER a constatées. Tandis que cet auteur obtient une réduction de près de 50 % sur la production de CO_2 et sur la consommation d'O (comparées à ce qu'elles sont chez un animal normal, à jeûn), nous obtenons des réductions de 11 à 20 % au maximum pour ce qui concerne l'O et de 24 à 29 % pour le CO_2. Cette diminution de l'intensité des combustions respiratoires est trop systématiquement obtenue pour qu'elle soit le résultat du hasard ; elle confirme, dans une certaine mesure, les résultats que BAUER a obtenus en travaillant également sur le chien. Nous ne voulons pas révoquer en doute les chiffres obtenus par LO MONACO chez la souris et par ATHANASIU chez les grenouilles.

Il est possible que la divergence de ces chiffres avec ceux que nous avons obtenus chez le chien et (pour ce qui concerne l'O au moins) chez le lapin, tiennentà ce que les auteurs ont opéré sur d'autres animaux que nous.

Un second fait qui frappe, si l'on compare les résultats du dosage de l'azote urinaire à ceux que fournit l'étude des combustions respiratoires, c'est que, malgré la diminution de ces dernières, l'excrétion d'azote, la destruction de l'albumine sont augmentées dans des proportions colossales. Tandis que les combustions respiratoires diminuent dans une proportion qui ne dépasse guère 25 %, l'excrétion de l'azote urinaire augmente dans une proportion qui va de 170 à 250 %. BAUER, qui a constaté des chiffres analogues, les explique ainsi que nous l'avons vu plus haut, par ce fait que l'albumine se détruit en grande partie sans l'intervention de l'O et que les produits de cette destruction seuls sont ultérieurement transformés en combinaisons plus oxydées. Ces combinaisons seraient pour lui des graisses.

La première partie de cette proposition semble évidemment exacte; il serait difficile de comprendre, si l'albumine devait être détruite complètement par oxydation, qu'une augmentation de sa destruction coïncidât avec une diminution de la consommation d'O pouvant aller de 20 % — résultats de nos recherches, — à 50 % — résultats de BAUER.

Nous aurons plus tard l'occasion de voir que cette destruction n'est pas, en fait, le résultat d'une oxydation, mais bien de processus fermentatifs; mais nous verrons aussi que l'on est en droit de se demander si ce qui se passe dans l'intoxication phosphorée n'est pas simplement l'exagération d'un processus normal.

En ce qui concerne la deuxième partie de la proposition de BAUER, elle ne peut, même faisant abstraction des résultats et des critiques de LEBEDEFF, être admise sans plus ample discussion.

Si nous supposons avec BAUER, que cette destruction, en quelque sorte anaérobie de l'albumine, laisse après elle un produit dont l'oxydation incomplète, dans l'oxydation phosphorée, doit aboutir à la formation de graisse, il en résulterait que, si, dans ce processus, la quantité d'O nécessaire à cette oxydation incomplète est moindre que celle qui est nécessaire à l'état normal, pour une oxydation complète, corrélativement et dans la même proportion, l'excrétion de CO_2 doit aussi diminuer, c'est-à-dire, que le quotient respiratoire, $\left(\text{la valeur de } \frac{CO_2}{O}\right)$, doit rester au moins ce qu'il était auparavant.



Il devait même augmenter si le résidu, comme cela est éminemment probable, au lieu d'être un hydrocarbure, comme nous l'avons supposé pour simplifier les idées, est un noyau hydrocarboné. Dans ce cas, en effet, comme l'a démontré HANRIOT, le quotient respiratoire tend à se rapprocher de l'unité et même à la dépasser (1).

Or, dans les expériences de BAUER lui-même, et plus encore dans les nôtres, ce quotient, au lieu d'augmenter, diminue. BAUER, qui trouve chez un animal en état d'inanition, un quotient respiratoire de 0,86 à 0,85 (??) trouve, chez le même animal, après l'intoxication, un quotient de 0,81.

Dans nos expériences, le quotient d'inanition étant 0,799 — MAGNUS LÉVY l'évalue à 0,78 dans les mêmes conditions (2), — devient dans l'intoxication 0,745.

Evidemment, cet argument n'a qu'une valeur relative : un animal, à l'état d'inanition, peut brûler assez de graisse pour que le quotient de cette combustion — 0,70 d'après MAGNUS LÉVY, — vienne masquer en bonne partie, l'élévation qui résulterait de la transformation d'une partie des noyaux hydrocarbonés de graisse.

Il ne serait pas impossible non plus que cette élévation fut masquée par un autre facteur : nous voulons parler de la différence qui pourrait exister entre l'acide carbonique qui se trouve réellement dans les tissus et l'acide carbonique éliminé. Dans l'empoisonnement par le phosphore, le sang présente une réaction moins alcaline qu'à l'état normal, ainsi que l'ont démontré les titrages de SCHULTEN et RIESS (3), de MEYER (4), de BADT (5), de STARLING et HOPKINS (6), de v. JACKSCH (7) et de CORIN et ANSIAUX (8). Or, cette diminution d'alcalinité coïncide, ainsi que MEYER l'a démontré et qu'il était facile de le prévoir, avec une diminution de la quantité de CO_2 existant dans le sang.

(1) HANRIOT : *Sur l'assimilation des hydrates de carbone.* Comptes rendus, 1892, p. 371.

(2) MAGNUS LÉVY : *Ueber die Grösse des respirator. Gaswechsels unter dem Einfluss der Nahrungsaufnahme Pflügers.* Arch. I, II, p. 475.

(3) SCHULTEN et RIESS : loc. cit.

(4) MEYER : *Ueber die Wirkung des Phosphors auf den tierischen Organismus* Arch. für experim. Pathol. u. Pharm., 1881, Vol. XIV, p. 313.

(5) BADT : *Kritische und klinische Beiträge zur Lehre von dem Stoffwechsel bei Ph.-Vergiftung.* Inaug. Dissert., Berlin, 1891.

(6) STARLING and HOPKINS : *Note on the urine in a cate of phosphorus poisoning.* Guy's Hospital Reports, 1896, 275.

(7) v. JACKSCH : *Beiträge zur Ph.-Vergiftung.* Prager med. Wochenschr., 1892, N° 2.

(8) CORIN et ANSIAUX : *Untersuchungen über Ph.-Vergiftung.* Vierteljahrssch. f. ger. Med. III. Folge, Bd. VII, 1.



D'autre part JAQUET (1) a vu que la diminution du pourcentage de CO_2 du sang ainsi produite, est toujours accompagnée d'une notable augmentation de la tension de ce gaz dans les tissus. Pour cette raison, on ne peut considérer la quantité de CO_2 éliminé par la respiration, comme représentant fidèlement la quantité de CO_2 produite dans les tissus.

Il n'en est pas moins vrai que l'examen global des résultats obtenus par l'étude des combustions respiratoires est plutôt défavorable à l'idée de la transformation de l'albumine en graisse. Ces résultats s'expliquent sans difficulté, si l'on admet que l'animal intoxiqué ne brûle plus guère que de la graisse.

§ 3. Recherches calorimétriques.

On sait que la source unique de la chaleur animale réside exclusivement dans les phénomènes chimiques qui se passent dans le corps de l'animal, autrement dit dans la combustion organique de matériaux constituant les aliments. Il s'ensuit donc que la thermogénèse doit varier proportionnellement à la quantité d'O consommé. Il est donc permis d'admettre à priori que si la consommation d'O diminue dans l'intoxication phosphorée, il doit exister une diminution de la quantité de chaleur produite par l'animal et que les variations de ces deux phénomènes seront proportionnelles.

Nous avons essayé de vérifier le fait par une série de recherches exécutées sur les lapins. Nous nous sommes servi dans nos expériences du calorimètre d'ARSONVAL, modifié par FRÉDÉRICQ (2).

L'animal est placé dans le calorimètre; il y reste jusqu'au moment où la colonne manométrique renseignant le nombre de calories-heures dégagées par l'animal reste immobile.

Voici les résultats de quelques-unes de nos expériences.

L'analyse est faite chaque jour.

Les chiffres sont toujours rapportés au kilogramme d'animal.

Expérience I.

Lapin de 1,850 kilogr.

L'animal reçoit, après la deuxième analyse, une injection de 0,008 gr. par kilogr.

---

(1) JAQUET : *Ueber die Wirkung mässiger Säurezufuhr auf Kohlensäuremenge, Kohlensäurespannung und Alkalescenz des Blutes*, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm., Bd. XXX, S. 311, 1892.

(2) FRÉDÉRICQ : *Eléments de Physiologie.*



	CALORIES-HEURES	OBSERVATIONS
Avant l'intoxication	4,05	Le lapin a reçu sa ration.
»	4.05	»
Pendant l'intoxication	3,5	»
»	3,5	»

Il y a donc eu diminution des radiations calorifiques par suite de l'intoxication; le rapport du nombre de calories rayonnées après l'intoxication au nombre de calories rayonnées avant est de 0,86.

Expérience II.

Lapin de 1,800 kilogr.

Après la troisième analyse, l'animal reçoit 0,008 gr. de phosphore par kilogr.

	CALORIES-HEURES	OBSERVATIONS
Avant l'intoxication	3,5	L'animal a reçu sa ration.
»	2,33	» est à jeûn.
»	3,5	» a reçu sa ration.
Pendant l'intoxication	2,2	L'animal est à jeûn.
»	3	» a reçu sa ration.
»	2,6	»
»	2,9	»

Dans cette expérience, il y a encore diminution du nombre de calories éliminées pendant l'intoxication Le rapport est 0,86.

Expérience III.

Lapin de 1,500 kilogr.

Après la première analyse, il reçoit 0,008 gr. de phosphore par kilogr.

	CALORIES-HEURES	OBSERVATIONS
Avant l'intoxication	3,75	Ration
Pendant l'intoxication	3	»
»	3,5	»

Nous obtenons encore une diminution de calories-heures éliminées pendant l'intoxication. Le rapport est 0,86.

CONCLUSION.

La radiation calorifique est donc diminuée dans un rapport de 0,86, par suite du phosphorisme aigu. Or, nous avons vu que l'absorption de l'O dans les mêmes circonstances était diminuée dans des proportions variant entre 0,87, 0,80, 0,89, 0,83.



Il existe donc une corrélation réelle entre les variations de la quantité d'O consommé et les variations des radiations calorifiques.

II. Altération des fonctions physiologiques du foie dans l'intoxication phosphorée.

§ 1. Rôle des ferments dans l'intoxication phosphorée.

Dans notre introduction, nous avons signalé l'importance des travaux de Jacoby sur les modifications que subit le foie dans l'intoxication phosphorée Rappelons-en brièvement l'essence.

Jacoby a constaté que, dans le foie d'un animal empoisonné par le phosphore, l'autolyse aseptique est infiniment plus intense que dans le foie d'un animal normal, en d'autres termes, que le foie phosphorisé, abandonné aseptiquement à l'étuve, fournit, après un séjour plus ou moins long, une quantité d'ammoniaque distillable, bien plus considérable que le foie normal.

Jacoby se contente de constater le fait et conclut simplement de ses recherches qu'un foie de ce genre contient plus de ferment protéolytique qu'un foie normal. Il nous a paru intéressant de pousser plus loin l'analyse et de nous demander pour quelles raisons le foie phosphorisé contient plus de ferment ou se protéolyse plus facilement que le foie normal.

Cette recherche en comprenait fatalement une autre :

Pourquoi les tissus normaux se protéolysent-ils quand ils sont abandonnés à eux-mêmes, et pourquoi cette protéolyse ne s'exécute-t-elle pas dans l'organisme vivant? Ou plutôt, si elle s'exécute, pourquoi n'en voyons nous pas, n'en saisissons nous pas les résultats ?

Quand on considère ce fait, que la protéolyse post mortem semble surtout intense pour le tissu hépatique (recherches de Jacoby, de Revenstorff(1) et de Liagre(2)) on est tenté de se demander si cela ne provient pas de ce que le foie est précisément placé sur le trajet du sang veineux revenant du tube gastro-intestinal et constitue, en somme, le premier organe important dans lequel le sang de la veine porte, chargé de tous les principes qu'il a recueillis dans son parcours, peut subir une première filtration, nous dirions volontiers une première épuration.

---

(1) Revenstorff : *Ueber Gefrierpunktsbestimmungen von Leichenflüssigkeiten und deren Verwerthung zur Bestimmung des Zeitpunkts des eingetretenen Todes.* Vierteljahrsschr. f. gericht. Med. III. Folge, Bd. XXV, HI, S. 23.

(2) Liagre : *L'autolyse du foie étudiée par la méthode cryoscopique.* Arch. int. de Physiol. de Frédéricq, juillet 1904.



L'idée que le sang, après avoir circulé dans les glandes, telles que les glandes à pepsine, le pancréas, et la muqueuse de l'intestin grêle, pourrait en avoir entrainé, sinon les ferments caractéristiques, au moins les substances qui les engendrent, — les Vorstufe des allemands, — cette idée n'a rien d'irrationnel à première vue. Elle trouve une première confirmation dans ce fait que le sang de la circulation générale s'autolyse très difficilement, pour ne pas dire du tout, — au moins pour ce qui concerne le plasma et le sérum, — ainsi que le démontrent les recherches de RULOT (1), — alors que le foie s'autolyse au contraire mieux que n'importe quel autre organe.

Cette constatation peut déjà nous faire soupçonner que, si notre hypothèse est fondée, le foie joue, à l'égard des ferments ou des substances préformatrices de ces ferments, le rôle d'organe tout au moins fixateur.

Cependant, l'expérience directe paraît, à première vue, peu favorable à cette manière de voir.

C'est ainsi que, si l'on recueille aseptiquement du sang de la carotide et de la veine porte, l'autolyse n'est guère plus marquée pour le premier que pour le deuxième.

Nous avons choisi, pour déterminer l'intensité avec laquelle se fait l'autolyse, le procédé que FRÉDÉRICQ et ses élèves ont surtout employé (2).

Le sang, ou le tissu à analyser, est examiné, dès qu'il est recueilli, au point de vue de son point de congélation, par l'appareil de BECKMANN.

Additionné d'une substance antiseptique, — nous avons exclusivement employé le toluol, — il est ensuite placé en vase bien clos à l'étuve, à une température voisine de 37°, pendant un nombre d'heures déterminé. Au bout de ce laps de temps, un nouvel examen cryoscopique est pratiqué. Un abaissement du point de congélation signifie que le nombre des molécules du liquide a augmenté; comme en raison de la conservation du liquide en vase bien clos, il ne peut s'agir d'une concentration du liquide par évaporation, il faut bien admettre que c'est à une fermentation, à une autolyse qu'est dû cet accroissement du nombre des molécules.

Or, si l'on examine par cette méthode du sang de la carotide et du sang de la veine porte, recueillis au même moment chez un animal, on constate que la protéolyse est le plus souvent, à très peu de chose près, la même dans les deux cas.

---

(1) RULOT : *Intervention des leucocytes dans l'autolyse de la fibrine.* Arch. int. de Physiol. de Frédéricq, juillet, 1904.

(2) L. FRÉDÉRICQ : Revue annuelle de Physiologie; Revue des sciences pures et appliquées, 1903-1904.



Nous donnons comme exemple, ce qui se passe, après 48 heures de séjour à l'étuve, dans deux séries d'expériences faites dans cette direction.

Nous n'indiquons que les différences qui existent entre les deux points de congélation, avant et après le séjour à l'étuve.

	1re expérience	2me expérience
Sang de carotide	0°,03	0°,02
Sang de veine porte	0°,061	0°,02

On pourrait croire que chez l'animal empoisonné par le phosphore, dont le foie s'autolyse plus rapidement qu'un foie normal, le sang, même pendant la vie, doit contenir plus de ferment que le sang normal. L'expérience prouve qu'il n'en est rien. Il y a plus : le sang de la veine porte, lui-même, chez un animal intoxiqué, s'autolyse tout aussi peu que le sang de la carotide, ainsi qu'en témoignent les résultats consignés dans le tableau suivant :

	1re expérience	2me expérience
Sang de carotide	0°,03	0°,04
Sang de veine porte	0°,06	0°,06

Ces chiffres indiquent bien une autolyse plus rapide dans le sang de la veine porte que dans le sang de la carotide, et cela aussi bien chez l'animal normal que chez l'animal intoxiqué; mais les différences ne sont pas considérables.

Nous avions pensé qu'en produisant une stase de la veine porte, nous pourrions peut-être augmenter la quantité de ferment résorbée et par conséquent observer une différence plus marquée entre la rapidité de l'autolyse des deux sérums.

Voici les résultats que nous avons obtenus en prenant du sang à la veine porte, après avoir produit dans celle-ci une stase d'une demi-heure.

Nous donnerons les différences trouvées entre la température de congélation des sérums prise avant et après la mise à l'étuve.

		1re expérience	2me expérience	3me expérience
Chiens normaux	Sang carotidien	0°,09	0°,03	0°,10
	» veine porte	0°,10	0°,13	0°,11
Chien intoxiqué	Sang carotidien	0°,08		
	» veine porte	0°,11		

Nous obtenons ici encore une antolyse plus rapide du sang de la veine porte, mais les différences observées sont peu considérables Le fait



n'a d'ailleurs rien d'étonnant, car s'il y a résorption de ferment par le sang circulant dans les organes abdominaux, il est bien certain que la quantité cédée au sang doit être assez faible.

En tous cas, nous pouvons conclure des expériences précédentes, que chez les chiens normaux comme chez les chiens phosphorisés, le sang de la veine porte s'autolyse plus rapidement que le sang de la carotide, et nous croyons pouvoir interpréter ce fait en admettant que le ferment protéolytique, qui existe toujours, mais en très faible quantité, dans le sang, est résorbé au niveau des organes abdominaux.

Cette démonstration serait plus nette, si nous pouvions par une méthode spéciale, faire circuler le sang plusieurs fois dans la cavité abdominale, tout en évitant son arrivée au contact des tissus.

Il est à supposer, en effet, que si le sang se charge d'une quantité de ferment pendant chaque passage dans les organes abdominaux, et si nous empêchons la fixation de ce ferment dans d'autres organes, nous obtiendrons après quelques passages, une quantité plus considérable de ferment dans le sang de la circulation.

C'est cette disposition que nous avons essayé de réaliser par la méthode de circulation artificielle suivante :

Chez un chien de 7 à 8 kilogr. préalablement saigné, on place, du côté central, une canule dans une artère iliaque primitive; on place une deuxième canule du côté périphérique dans la veine porte. Ces canules sont destinées, la première, à permettre l'entrée du sang dans l'aorte, la deuxième à recueillir le sang qui sortira de la veine porte.

Cela fait, on ligature l'autre artère iliaque, on pince l'aorte thoracique le plus bas possible et on ligature les pédicules rénaux, dans certaines expériences.

Dans ces conditions, si l'on fait entrer du sang par la canule iliaque, ce sang passera dans l'aorte abdominale et de là dans les vaisseaux du tube digestif, du pancréas et de la rate. Ce sang passant ensuite dans le système veineux correspondant, aboutira à la veine porte où il sera recueilli par la canule portale.

Voici comment nous procédons :

La canule iliaque est mise en rapport avec un récipient placé à une hauteur de 40 à 50 centimètres au dessus d'elle; le tube qui réunit la canule au récipient passe par un serpentin immergé dans de l'eau maintenue à une température de 40°. La canule portale aboutit par un tube en caoutchouc à un deuxième récipient placé à un niveau un peu inférieur. C'est à l'aide de cet appareil que nous faisons circuler du sang



défibriné — 500 c.c. environ — dans les organes digestifs. Le sang est placé dans le premier récipient; lorsqu'on lui livre passage, il descend dans le serpentin où il s'échauffe, puis il entre par la canule iliaque dans l'aorte abdominale. Après avoir circulé dans les différents organes, comme nous l'avons dit plus haut, il sort par la canule portale et il est recueilli dans le deuxième récipient.

Lorsque celui-ci est rempli, on reporte son contenu dans le premier récipient. Si la quantité de sang défibriné que nous faisons circuler est de 500 c.c. et si le deuxième récipient contient 100 c.c. nous saurons qu'après avoir vidé 5 fois le deuxième récipient dans le premier, la totalité du sang défibriné aura circulé une fois dans les vaisseaux des organes digestifs.

Lorsque cette opération est menée rapidement, et sans accident, on peut observer jusqu'à la fin de l'expérience la persistance de la péristaltique intestinale sous l'influence d'une irritation.

Avant de commencer à recueillir le sang sortant de la veine porte, il faut laisser s'évacuer tout le sang qui était contenu dans les vaisseaux du système portal. Le sang défibriné se distingue d'ailleurs facilement du sang normal.

Pour nous rapprocher le plus possible des conditions normales de la circulation, nous faisons constamment barboter de l'O dans le sang du premier récipient.

Dès que le dispositif est prêt, nous prenons trois échantillons de sang défibriné, puis nous laissons la circulation se faire.

Nous prélevons des échantillons du sang recueilli dans le deuxième récipient après chaque passage complet, et après un nombre variable de circulation, complètes, nous terminons l'expérience.

Le point cryoscopique des différents échantillons est alors déterminé, soit immédiatement, soit le lendemain, auquel cas les échantillons, conservés dans des tubes hermétiquement fermés et contenant un peu de toluol, sont placés dans la glace pour que le sang ne s'autolyse pas.

On place ensuite les différents tubes à l'étuve pendant 40 à 48 heures, après lesquelles on déterminera de nouveau, pour chacun d'eux, le point de congélation. La différence observée entre le point cryoscopique obtenu avant et le point obtenu après la mise à l'étuve nous renseigne sur la rapidité de l'autolyse des éléments du sang.

Voici les protocoles de quelques-unes de nos expériences :

Expérience I.

Chien normal de 20 kilogr.

On fait circuler 580 c.c. de sang défibriné. On prend des échantillons 1° avant la



circulation; 2° après 1 passage; 3° après 2 passages. On détermine le point cryoscopique de ces échantillons 1° avant, 2° après la mise à l'étuve.

	C avant l'étuve	C après l'étuve	DIFFÉRENCE
Avant la circulation	0°,61	0°,62	0°,01
Après le 1er passage	0°,70	0°,72	0°,02
» le 2° »	0°,81	0°,92	0°,11

Il est à remarquer que le point cryoscopique pris avant la mise à l'étuve, s'élève après que le sang a circulé dans l'intestin; il faut donc admettre, que le sang a reçu pendant son passage des éléments venant des organes qu'il traversait. Si nous constatons alors que le sang est resté à l'étuve pendant un temps assez court pour qu'il ne puisse s'autolyser que d'une quantité égale à 1 sans avoir circulé dans l'intestin, tandis qu'il s'autolyse d'une manière beaucoup plus appréciable après y être passé, nous pouvons nous demander si l'autolyse observée n'est pas en grande partie celle des éléments que le sang a drainés pendant la circulation.

Mais il est très probable, sinon certain, que ces substances cédées par les organes digestifs sont des produits cristalloïdes, c'est-à-dire des éléments arrivés à leur maximum d'oxydation ou qui, en tous cas, n'en sont pas bien loin. D'ailleurs, l'addition de ces produits, même s'ils étaient encore autolysables, ne pourrait pas expliquer, à elle seule, une aussi grande exagération du processus autolytique.

Nous pouvons donc admettre que le sang qui a passé par la circulation porte s'autolyse plus rapidement qu'avant son passage.

D'après les données actuelles de la science, le facteur qui intervient pour produire cette autolyse ne peut être qu'un ferment.

Donc, le sang défibriné qui a passé dans les vaisseaux du système porte s'est chargé de ferment protéolytique; nous pouvons supposer qu'il en est de même chez un animal vivant.

Voici les résultats de quelques autres expériences, résultats comparables d'ailleurs en tous points à ceux que nous avons obtenus dans l'expérience I.

Pour ne pas allonger notre travail par des détails inutiles, nous nous contenterons de donner la différence observée entre le point de congélation du sang défibriné avant et le point de congélation obtenu après la mise à l'étuve.

	CHIENS NORMAUX			CHIENS INTOXIQUÉS	
	Exp. I	Exp. II	Exp. III	Exp. IV	Exp. V
Avant la circulation artificielle . .	0°,01	0	0	0	0°,02
Après 1 circulation	0°,02	—	0°,04	0°,03	—
» 2 circulations	0°,11	—	0°,04	0°,03	—
» 3 »	—	0°,04	—	0°,08	0°,04
» 4 »	—	—	—	—	—
» 5 »	—	—	0°,04	—	0°,06

D'après les expériences IV et V, faites sur des animaux intoxiqués, nous voyons que les phénomènes se passent de la même façon que chez un animal normal, ce qui était d'ailleurs à prévoir.

Dans les expériences I, II, IV, nous avons ligaturé les pédicules rénaux, c'est-à-dire que le sang défibriné n'a pas pu circuler dans les reins. Dans les expériences III, V, au contraire, les pédicules n'étant pas ligaturés, le sang pouvait circuler dans les reins. Malgré cela, les phénomènes observés ont été tout à fait comparables dans les différentes expériences

Nous pouvons conclure de ce fait que le rein ne constitue pas un émonctoire pour le ferment résorbé par le sang défibriné.

Nous avons constaté qu'il se produisait une résorption de ferment protéolytique au niveau des organes digestifs ; qu'en outre, dans plusieurs analyses qu'il n'est d'ailleurs pas intéressant de rapporter ici, le sang de la circulation générale ne s'autolyse pas ou, du moins, trop peu pour qu'on puisse penser à l'existence d'une action fermentative. Le fait a d'ailleurs été observé déjà par d'autres procédés(1).

Il faut donc admettre que le ferment originaire de la cavité abdominale se fixe en un ou plusieurs points de l'organisme à mesure de sa production.

Nous avons assez naturellement pensé, par analogie avec tant d'autres faits bien connus, que le foie devait jouer le rôle de barrière pour le ferment observé, rôle sinon absolu, du moins particulièrement important.

Nous avons donc essayé de déterminer si le foie pouvait fixer ce ferment.

Comme nous ne pouvions pas songer à isoler une quantité suffisante du ferment résorbé dans les organes digestifs par le sang qui y circule, nous avons cherché si le foie pouvait fixer d'une façon appréciable un

(1) RULOT : Arch. intern. de Physiol., 1904, juillet.

ferment protéolytique spécial, facile à se procurer en quantité suffisante : la pancréatine.

Cette pancréatine s'obtient par macération pendant 24 heures, dans du sérum physiologique, de morceaux de pancréas de chien, préalablement moulu. On ajoute du toluol pour empêcher la putréfaction. La liqueur obtenue est filtrée plusieurs fois jusqu'à ce que le filtrat soit suffisamment transparent.

Dans nos expériences nous devions employer des quantités très faibles de pancréatine; c'est pourquoi nous nous contentons de moudre assez finement le tissu pancréatique et de laisser macérer ces morceaux dans du sérum physiologique; de la sorte, nous obtenons un liquide contenant de très faibles quantités de pancréatine. Pour être certain d'obtenir de la pancréatine active, nous ajoutons systématiquement un morceau de muqueuse intestinale.

Cette pancréatine est ajoutée à du sang défibriné, que nous faisons circuler dans le foie. Les proportions de pancréatine additionnées sont évidemment approximatives. Les expériences présentent leur maximum de netteté, lorsqu'on ajoute au sang, par 10 c c , la quantité de macéré qui correspond à 0,5 gr. de tissu pancréatique.

Ce sont les quantités que nous avons employées dans les expériences que nous allons relater.

Nous avons eu recours à la méthode que nous avons déjà employée pour la circulation artificielle dans l'intestin : le sang défibriné entre dans le foie par la veine porte et sort par la veine cave inférieure. On prend des échantillons avant le passage dans le foie et après un ou plusieurs passages successifs. On en détermine le point de congélation, puis on les place à l'étuve pendant 40 heures. On détermine à nouveau le point de congélation. La différence obtenue entre les deux résultats est proportionnelle à la rapidité de l'autolyse, c'est-à-dire à la rapidité de la digestion des albumines par la pancréatine ajoutée.

Voici les résultats que nous avons obtenus dans quelques-unes de nos expériences :

Expérience I.

Chien de 7,800 kilogr.

Injection de morphine : 1 gr. par kilogr.

Saignée : On utilise 200 c.c. de sang défibriné auquel on ajoute 10 c.c. d'une solution de pancréatine.

Voici la température de congélation des différents échantillons avant la mise à l'étuve et après une autolyse de 48 heures à l'étuve (35°).



	C avant l'étuve	C après l'étuve	DIFFÉRENCE
Echantillons pris avant la circulation intra-hépatique	0°,66	0°,77	0°,11
Après 1 passage	0°,80	0°,88	0°,08
» 3 passages	0°,81	0°,84	0°,03
» 5 »	0°,86	0°,88	0°,02
» 10 »	0°,88	0°,89	0°,01

D'après cette expérience, on voit que l'autolyse du sang s'est ralentie par la circulation dans le foie, et cela d'autant plus que le nombre de passages était plus grand. Ici encore, nous observons, probablement pour la même raison que dans les expériences précédentes, un abaissement du point de congélation du sang après qu'il a circulé dans le foie; et l'on voit nettement ici que ces substances, drainées par le sang circulant, n'ont eu aucune influence sur la valeur de l'autolyse.

Dans les expériences suivantes, nous nous contenterons de donner, pour supprimer des détails inutiles, les différences obtenues entre les points de congélation de nos échantillons obtenus avant et après la mise à l'étuve. Ces chiffres seront proportionnels à la rapidité de l'autolyse produite dans les échantillons de sang

Circulation artificielle intra-hépatique	Exp. I	Exp. II	Exp. III	Exp. IV	Exp. V
Echantillons pris avant la circulation intra-hépatique	0,11	0,10	0,26	0,09	0,03
» » après 1 passage	0,08	?	—	0,04	—
» » » 2 passages	—	—	—	0,02	—
» » » 3 »	0,03	—	—	0,00	0,02
» » » 4 »	—	0,06	0,08	—	—
» » » 5 »	0,02	—	—	—	0,00
» » » 6 »	—	—	0,10	—	—
» » » 7 »	—	—	—	—	—
» » » 8 »	—	0,05	—	—	—
» » » 9 »	—	—	—	—	—
» » » 10 »	0,01	—	0,04	—	?

L'examen de ces résultats montre nettement que l'autolyse du sang auquel on a ajouté un ferment protéolytique, diminue par la circulation de ce liquide dans le foie. Il faut donc admettre que le foie a fixé la pancréatine pendant son passage.

Nous pouvons admettre par analogie que le foie peut, de la même façon, fixer soit la totalité, soit la plus grande partie du ferment résorbé par le sang pendant la circulation dans le système porte.

Cette action antifermentative du foie peut, à elle seule, suffire à expliquer la différence qui existe entre l'activité autolytique du sang de la veine porte et celle du sang de la carotide. Mais il est évidemment fort possible que le foie n'accomplisse qu'en partie cette fonction antifermentative, — partie d'ailleurs la plus importante, — et que les tissus de l'animal se chargent de fixer la quantité de ferment qui a échappé à l'action des cellules hépatiques.

Nous avons vu que chez le chien intoxiqué comme chez le chien normal, il y a résorption par le sang de ferment protéolytique pendant son passage dans le système vasculaire porte.

Nous avons cherché si le foie d'un chien phosphorisé, malgré les altérations apparentes, possédait encore la faculté de fixer ces ferments.

Nous avons employé le même procédé que dans les expériences précédentes et nous avons cherché si la rapidité de l'autolyse d'un sang défibriné et chargé de pancréatine subissait des modifications après que le sang avait circulé dans le foie d'un chien intoxiqué.

Voici les résultats obtenus dans quelques expériences :

Expérience I.

Chien de 10 kilogr., ayant reçu l'avant veille 0.01 gr. de phosphore par kilogr.

Les échantillons de sang défibriné et chargé de pancréatine pris avant la circulation, puis après plusieurs passages, sont cryoscopés, puis mis à l'étuve pendant 40 h. ; on détermine ensuite à nouveau le point de congélation.

La différence obtenue entre les deux points cryoscopiques de chaque échantillon de sang est proportionnelle à l'autolyse de cet échantillon.

	C avant l'étuve	C après l'étuve	DIFFÉRENCE
Avant la circulation intra-hépat.	0,57	0,67	0,10
Après 3 passages	0,72	0,82	0,10
» 5 »	0,77	0,99	0,22
» 8 »	0,79	0,109	0,30

D'après cette expérience, nous constatons d'abord que le point de congélation des différents échantillons pris avant la mise à l'étuve s'abaisse à mesure que le sang circule un plus grand nombre de fois dans le réseau capillaire hépatique. Ici, encore, nous pouvons supposer que les éléments qui se sont ajoutés au sang pendant la circulation, sont des éléments déjà arrivés à un stade d'oxydation assez avancé, c'est-à-dire que ces substances ne s'autolysent pas ou s'autolysent peu.

Mais nous remarquons que l'autolyse du sang, sous l'influence de la pancréatine ajoutée, était proportionnelle à 10 avant la circulation; elle est



restée aussi rapide après un troisième passage. Ce fait prouve donc que le foie n'a pas fixé de pancréatine même après 3 circulations complètes.

Mais ensuite cette autolyse est devenue proportionnelle à 20, puis à 30, c'est-à-dire qu'elle est devenue 3 fois plus rapide.

Nous devons donc admettre que, non seulement le sang n'a pas cédé de pancréatine au foie, mais encore qu'il a emprunté au foie un élément qui est venu en accélérer l'autolyse.

Voici les résultats que nous avons obtenus dans nos expériences.

Nous ne donnons que les différences obtenues entre les points cryoscopiques de chaque échantillon, pris avant et après la mise à l'étuve.

Ces résultats sont proportionnels à la rapidité de l'autolyse.

	Exp. I	Exp. II	Exp. III	Exp. IV	Exp. V
Echantillons pris avant la circulation intra-hépat.	0,17	0,04	0,09	0,06	0,10
Après 1 passage	—	0,04	0,12	—	—
» 2 passsages	—	0,04	0,11	—	—
» 3 »	—	—	0,12	—	0,10
» 4 »	—	0,04	—	0,14	—
» 5 »	—	0,06	—	—	0,20
» 6 »	—	—	—	—	—
» 7 »	0,10	—	—	—	—
» 8 »	—	—	—	0,10(?)	0,30
» 9 »	—	—	—	—	—
» 10 »	0,13	—	—	—	—

CONCLUSIONS.

De ces expériences, nous nous croyons en droit de tirer les conclusions suivantes :

1° A l'état normal, le sang qui baigne les organes abdominaux enlève à ceux-ci une certaine quantité de ferments. Cette résorption s'exécute, probablement dans des proportions analogues, chez les animaux empoisonnés par le phosphore.

2° A l'état normal, le sang, enrichi des ferments qu'il a puisés dans la circulation gastro-intestinale, les abandonne complètement ou à peu près complètement dans le foie. La question de savoir si ces ferments se fixent simplement dans le foie, ou s'ils y sont détruits, demande encore, pour être élucidée, des expériences. Cependant, si l'on pense à la facilité avec laquelle le foie s'autolyse, même à l'état normal, on est en droit de croire que la destruction de ces ferments, si elle a réellement lieu, est, tout au moins, incomplète.

3° Le foie d'un animal intoxiqué par le phosphore a perdu la propriété



de fixer (ou de détruire?) les ferments qui lui arrivent de la circulation gastro-intestinale; ce fait est hors de conteste au moins pour la pancréatine introduite artificiellement dans la veine porte.

4° Si l'on tient compte de ces deux faits bien établis, que le foie normal s'autolyse moins complètement que le foie phosphorisé et que le foie phosphorisé laisse passer dans la veine cave à peu près la totalité du ferment introduit par la veine porte, alors qu'on ne retrouve pas ce ferment dans la veine cave après passage dans un foie normal, il devient évident que le foie normal détruit, au moins en partie, le ferment, tandis que le foie phosphorisé ne peut rien contre lui. Si, en effet, le foie normal se bornait à fixer le ferment sans le détruire ou le neutraliser, après la mort, le foie normal devrait s'autolyser plus rapidement que le foie phosphorisé qui ne fixe pas ou presque pas le ferment venant par la veine porte.

§ 2. RECHERCHES SUR L'ALTÉRATION DE LA FONCTION GLYCOGÉNIQUE DU FOIE ET CONCLUSIONS.

Il ressort donc de cela que la cellule du foie a subi tout au moins une paralysie fonctionnelle qui ne lui permet plus de neutraliser l'action des ferments et de fixer ceux-ci lors de leur passage. Nous verrons plus tard quelle importance ce fait joue dans la pathogénie de l'intoxication phosphorée.

Mais avant d'aller plus loin, il est bon de se demander s'il ne s'agit là que d'une simple altération fonctionnelle, si le trouble n'est pas plus profond et s'il ne s'adresse pas à l'activité de la cellule hépatique tout entière.

A côté de la fonction inhibitrice des ferments, fonction que nous venons de mettre en lumière, on connaît très bien une autre fonction du foie, qui consiste dans la fixation des corps hydrocarbonés sous forme de glycogène dans l'organe lui-même. On sait, depuis longtemps, que cette fonction est altérée dans l'intoxication phosphorée, en ce sens que, dès les premiers jours de l'intoxication le glycogène disparaît complètement du foie (KAUFHOLTZ(1), KONIKOFF(2), ROSENBAUM(3).

D'autre part on a signalé parfois au cours d'intoxications phosphorées

(1) KAUFHOLTZ : *Ueber das Verhalten des Leberglykogens und Blutzuckers nach Ph.-Vergift.* Inaug. Dissert., Würzburg, 1898.

(2) KONIKOFF : *Ueber den Einfluss gewisser Agentien auf Menge des Glykogens in der Leber.* Jahresber. der Tierchemie, 6, 189, 1876.

(3) ROSENBAUM : *Untersuchungen über den Kohlenhydratbestand des tierischen Organismus nach Vergiftung mit Arsen, Phosphor, Strychnin, Morphin, Chloroform.* Dissert. Dorpat, 1879.



une glycosurie passagère (v. JACKSCH (1)) et l'on est en droit de se demander si la raison de la rareté de cette glycosurie ne tient pas précisément à l'inanition des individus intoxiqués. Cette inanition empêche précisément l'apport de matériaux générateurs du glycogène dans le foie et de glycose dans les urines.

C'est en nous basant sur ces considérations, que nous avons réalisé les expériences suivantes qui nous paraissent montrer à toute évidence l'altération de la fonction glycogénique de la cellule hépatique.

Nous avons journellement injecté à 3 lapins normaux deux grammes de glycose par kilogr. L'analyse des urines ne permettait de déceler aucune trace de glycose au polarimètre. Les lapins furent intoxiqués et continuèrent à recevoir la même dose de glycose en injection ; pendant les trois jours de survie des lapins, on ne put déceler aucune trace de glycose dans les urines. Il faut donc admettre que les lapins, malgré l'intoxication, avaient sinon transformé en glycogène, du moins utilisé la glycose qui leur était donnée chaque jour.

Par contre, si l'on injecte de la saccharose, celle-ci, brûlée chez l'animal normal, se retrouve en partie dans l'urine de l'animal intoxiqué.

Voici les résultats que nous avons obtenus par le dosage du sucre contenu dans l'urine de 3 lapins en expérience, qui recevaient chaque jour 2 grammes de saccharose par kilogr. Les résultats sont donnés par kilogramme d'animal.

Date		Lapin I	Lapin II	Lapin III
1	Après injection de 2 gr. par kgr.	o	o	o
2	Après intoxication et 2e injection	0,30	0,30	0 35
3	» » 3e »	0,435	0,40	mort
4	4e »	mort	mort	

Ces résultats ne permettent d'ailleurs pas de tirer une conclusion au sujet des modifications de la fonction glycogénique. On admet en effet depuis les expériences de VOIT (1892) que la saccharose ne provoque de dépôts abondant de glycogène dans le foie, que si elle a été préalablement transformée dans l'intestin en dextrose et en levulose, tandis qu'elle est presque sans action quand on l'injecte sous la peau.

Nous avons essayé de confirmer les opinions des auteurs qui ont signalé la disparition du glycogène dans le foie et la cessation de sa production.

(1) VON JACKSCH : *Beitrag zur Kenntniss der akuten Ph.-Vergiftung.* Deutsch. med. Wochenschrift, 1893, N° 1.



Nous avons réalisé ces expériences sur 3 jeunes chiens qui n'avaient reçu que du lait comme nourriture.

Deux d'entre eux sont intoxiqués.

Le 1[er] (normal) et le 2[me] (intoxiqué) sont sacrifiés après 45 heures de jeûne. Le 3[me] (intoxiqué) est sacrifié après avoir absorbé 80 gr. de lait.

On extrait le glycogène hépatique et on le transforme en glycose qu'on dose au polarimètre.

Voici les résultats obtenus pour 100 gr. de foie chez chacun des animaux en expérience :

Chien I (normal et à jeûn)	0,192 gr.
Chien II (intoxiqué et à jeûn)	0 gr.
Chien III (intoxiqué)	0 gr.

Nous pouvons conclure de ces expériences que le chien normal à jeûn a utilisé en 45 heures la presque totalité de son glycogène; chez le chien intoxiqué et à jeûn, on n'en trouve plus de trace pas plus que chez le chien intoxiqué qui n'a pas été mis à jeûn, ce qui est conforme aux opinions des auteurs précités.

Cette altération de la fonction glycogénique du foie, nous amène à poser une autre question, pour laquelle, malheureusement, nous n'avons pu trouver de solution expérimentale. Nous voulons parler de la signification de la présence dans le foie intoxiqué d'une plus grande quantité de graisse qu'à l'état normal. Il n'est plus guère douteux, après les expériences de LEBEDEFF et de ROSENFELD, entre autres, que la majeure partie de cette graisse soit de la graisse transportée des dépôts qui existent normalement dans l'organisme. Mais la signification de ce transport est-elle bien celle que lui attribue ROSENFELD? Le foie, ayant épuisé ses réserves albuminoïdes et glycogéniques, est-il forcé d'appeler à la rescousse la graisse déposée en d'autres points? ROSENFELD est disposé à l'admettre; mais il ne donne de son opinion que des raisons théoriques qui ne nous paraissent pas suffisantes.

Ne serait-il pas étonnant qu'une cellule qui a perdu deux propriétés aussi importantes que celles que nous venons d'examiner, ait conservé la propriété d'exagérer l'utilisation qu'elle fait normalement de la graisse? Ne serait-il pas étonnant de lui voir exercer sur la graisse une sorte d'attraction, de chimiotaxisme, d'action précipitante, pour reprendre à la fois les interprétations de LUBARSCH et de ROSENFELD ? N'y a-t-il pas lieu, au contraire, par voie d'analogie, de conclure que l'inactivité de la cellule du foie vis-à-vis des ferments et vis-à-vis des substances glycogéniques,

a son pendant dans une inactivité de cette même cellule vis-à-vis de la graisse ?

Ne serait-il pas plus logique d'imaginer que la cellule du foie, pouvant toujours recevoir de la graisse par la circulation porte, n'est plus capable de l'élaborer, de l'oxyder ou de la transformer en hydrate de carbone? (SEEGEN). Nous savons que cette question de l'élaboration de la graisse par le foie, que l'on comprenne sous ce nom l'oxydation directe, le déversement de la graisse dans les veines sus-hépatiques ou sa transformation en glycogène, est encore une des plus discutées à l'heure actuelle; mais nous ferons remarquer que ROSENFELD lui-même, dans son interprétation, est forcé de recourir à un mécanisme hypothétique également : la combustion de la graisse par la cellule hépatique. Nous voulons bien admettre cette intervention; mais, dans notre idée, ce serait une paralysie de cette activité comburante qui favoriserait l'accumulation de la graisse dans le foie, tandis que, pour ROSENFELD, l'exagération de cette activité servirait de primum movens pour le passage de la graisse des dépôts dans le foie.

Dans notre hypothèse les choses se passeraient donc de la façon suivante : la circulation portale amènerait dans le foie, comme à l'état normal, la graisse. Mais, tandis que, chez l'animal normal, la cellule du foie aurait conservé la propriété d'élaborer la graisse et de la faire disparaître en l'utilisant d'une façon quelconque, cette propriété serait perdue par la cellule hépatique intoxiquée.

Si l'on admet cette manière de voir, la cellule hépatique aurait donc perdu trois au moins de ses propriétés : la propriété antifermentative, la propriété glycogénique et la propriété lipolytique (?).

Dès lors, il est possible de répondre à la question que nous posions dans le début de ce travail : la lésion primitive, le phénomène initial de la dégénérescence graisseuse du foie est-il constitué par l'apparition, dans cet organe, d'une plus grande quantité de ferment, ou bien, au contraire, ne doit-on pas admettre que le phosphore comme tel, ou sous forme d'un dérivé encore inconnu, tue d'abord la cellule du foie ou trouble sa fonction, la rendant ainsi plus accessible à l'action du ferment ? Dans ces conditions est-il nécessaire d'admettre que la quantité de ferment autolytique intrahépatique soit augmentée ? Ne suffit-il pas d'admettre que la cellule du foie, moins résistante ou morte, est plus facilement attaquée par les ferments autolytiques et fournit plus de molécules de désintégration que la cellule normale ?

On peut affirmer que la lésion primitive, le phénomène initial de

l'intoxication phosphorée est constitué, si pas par la mort, au moins par une paralysie fonctionnelle de la cellule du foie, paralysie qui se traduit par une annihilation ou une altération des fonctions antifermentatives, glycogénique et peut-être aussi lipolytique.

En ce qui concerne la paralysie de la fonction antifermentative, il est également certain que, non seulement le foie phosphorisé est incapable de détruire ou de paralyser les ferments qu'il reçoit par la circulation portale, mais qu'il en emmagasine une plus grande quantité que le foie normal. Il lui devient ainsi possible d'en céder aussi une plus grande quantité au sang qui le quitte par les veines sus-hépatiques.

Pathogénie des lésions anatomiques de l'intoxication phosphorée aiguë.

Les lésions anatomiques les plus caractéristiques de l'intoxication phosphorée, sont certainement constituées par les dégénérescences graisseuses, non seulement celle du foie, mais aussi celle d'autres organes, les reins, le cœur, les muscles. Les hémorrhagies que l'on rencontre souvent en différents points de l'économie, sont certainement secondaires et s'expliquent, soit par la fluidité du sang, soit plus vraisemblablement, comme l'admettent CORIN et ANSIAUX, par la dégénérescence, la friabilité des parois vasculaires. La lésion anatomique essentielle est donc la dégénérescence graisseuse des organes. Nous sommes maintenant en possession de données suffisantes pour interpréter l'origine de cette stéatose, non seulement dans le foie, mais aussi dans les autres organes.

On peut résumer les principales de ces données en disant que l'animal empoisonné par le phosphore est, en quelque sorte, et à cause de cet empoisonnement, intoxiqué par les ferments digestifs que l'organisme élabore à l'état normal.

Cette intoxication est rendue possible par une lésion primitive, inaccessible à nos moyens d'investigation optique, lésion qui consiste dans la mort ou la paralysie fonctionnelle des cellules du foie. Ces cellules qui, à l'état normal, détruisent ou fixent la plus grande partie des ferments leur amenés du tube digestif par la circulation portale, ont perdu cette propriété; elles ne peuvent plus les détruire, elles ne peuvent plus aussi complètement les fixer et une partie de ces ferments, partie plus grande qu'à l'état normal, passe au travers du foie et vient exercer son action sur les autres organes.

Présentée de cette façon, l'intoxication phosphorée suppose un certain nombre de faits physiologiques et pathologiques que nous croyons avoir



établis au cours de ce travail et que nous allons récapituler, synthétiser dans les lignes suivantes :

L'organisme normal élabore, dans les parois du tube digestif et dans certaines glandes annexes, des ferments jouissant de la propriété de scinder les molécules complexes qui lui sont fournies par l'alimentation, en molécules plus simples : ferments diastatiques, amylolytiques, protéolytiques, lipolytiques, etc. On conçoit que ces ferments ne soient pas simplement déversés comme tels dans la cavité du tube digestif, mais qu'une partie de ces ferments soit résorbée par la circulation glandulaire et soit ainsi entraînée dans la circulation portale. Cette particularité, difficile à mettre en évidence, si l'on se borne à extraire du sang circulant dans la veine porte, devient tout à fait manifeste si l'on fait repasser plusieurs fois le même sang par la circulation du tube digestif. En d'autres termes, si l'on suppose que du sang passant une seule fois dans les vaisseaux du tube digestif, n'y recueille qu'un milligr. d'un ferment quelconque, si ce sang repasse dix fois consécutives dans ces vaisseaux, il pourra en recueillir dix milligr. ou un peu moins Dix milligr. peuvent manifester leur action mieux qu'un milligr. Ces très petites quantités de ferments passent par la veine porte dans le foie et sont plus ou moins complètement fixées dans cet organe. Quelle est exactement la nature et l'intensité de cette fixation?

Certains faits nous permettent de croire que cette fixation est, pour partie au moins, une destruction. Mais nous sommes aussi disposé à admettre qu'à côté de cette destruction il se produit une espèce de fixation de certains de ces ferments, et que, localisés dans le foie, ils continuent à exercer leur action spécifique. C'est de la persistance de cette action spécifique que proviendraient, au moins pour partie, certains des éléments de désintégration de l'albumine ou des hydrocarbonés que l'on retrouve dans les excreta physiologiques ou pathologiques. Dès maintenant se pose cependant l'importante question de savoir si tous les ferments dissociants que l'on trouve dans le foie proviennent exclusivement des matériaux que lui fournit la veine porte. Nous ne pensons pas que l'on puisse aller aussi loin en se basant sur nos seules expériences. Il serait exagéré, à la suite d'observations aussi peu nombreuses et qui n'ont pas laissé que de modifier le physiologisme de l'organe, d'affirmer que les cellules du foie sont privées de facultés dissociantes, digestives, que l'on concède à la plupart des cellules vivant isolées ou même en groupes.

Il n'en est pas moins vrai que le fait de l'autolyse si considérable du foie conservé aseptiquement est une circonstance qui plaide en faveur de

la rétention à l'état actif de ferments provenant du tube digestif, surtout si l'on rapproche ce fait de cet autre que le foie est le premier organe placé sur la circulation de retour de l'intestin.

En tous cas, qu'il s'agisse de fixation ou de destruction des ferments, cette propriété n'est qu'un des côtés de la propriété antitoxique du foie mise en lumière par les travaux de HEGER, de SCHIFF, de JACQUES, de BUYS, de GLEY, de CAMUS et de ROGER (1), pour ne citer que ces auteurs.

Nos expériences, tout en démontrant le rôle fixateur du foie vis-à-vis des ferments provenant du tube digestif, n'excluent pas la possibilité pour une faible partie de ces ferments, de passer au delà de la barrière que leur oppose cet organe. Il ne faut pas oublier que le procédé que nous employons (cryoscopie), pas plus que les autres procédés destinés à doser l'autolyse, n'est qu'un procédé d'évaluation approximative. De faibles différences dans la concentration moléculaire d'un liquide peuvent très bien rester masquées. Nous n'en voulons pour preuve que le fait d'une autolyse à peu près égale dans le sang de la carotide et dans celui de la veine porte, si l'on se borne à recueillir celui-ci dans les conditions physiologiques.

L'autolyse que l'on constate dans la plupart des tissus conservés aseptiquement est un argument que l'on peut invoquer aussi en faveur du passage de petites quantités de ferments au delà de la barrière hépatique. Nous faisons à ce sujet les réserves que nous avons déjà faites à propos de l'autolyse du foie; nous ne voulons pas nier que des cellules d'organes même très différenciés ne puissent jouir *per se* de propriétés digestives; mais nous pensons qu'une partie des propriétés de ce genre que l'on constate chez elles après la mort, sont dues précisément à la fixation des ferments par des cellules. Cette fixation incessante est une des raisons pour lesquelles on ne peut jamais constater d'autolyse bien nette dans le sang. Encore l'autolyse insignifiante que l'on y observe est-elle attribuée avec raison par RULOT (loc. cit.) à l'action des leucocytes, cellules se rapprochant comme activité des êtres unicellulaires et auxquelles, par conséquent sont dévolues aussi bien des fonctions de dissociation que de synthèse.

Cette fixation incessante des ferments par les organes ne serait-elle non plus qu'un des côtés des propriétés antitoxiques ou tout au moins fixatrices

(1) HEGER : Cité par RICHET. Dictionn. de Phys. (Foie); SCHIFT : Cité par ROSENFELD. Ergebnisse der Physiol., 1902; JACQUES : *Essai sur la localisation des alcaloïdes dans le foie.* D. Bruxelles, 1880); BUYS : *Contribution à l'action distinctive exercée par le foie sur certains alcaloïdes.* Ann. Soc. royal. des Sc. méd. et nat. de Bruxelles, 1895, IV, 73; GLEY : *Action du foie sur la cocaïne.* B. B., 1891, 560; ROGER : *Action du foie sur les poisons.* D. Paris, 1894, 230.



des organes vis-à-vis des poisons injectés dans le sang (expériences de HEYMANS et de ses élèves)(1).

Ces faits étant acquis, comment agit le phosphore? Nous avons déjà dit plus haut que si son action parait anatomiquement plus intense sur le foie que sur les autres organes, cela ne signifie pas fatalement qu'il exerce sur cet organe une action effective; cela veut dire que le foie est, au point de vue des résultats ultimes de l'intoxication, au point de vue de l'empoisonnement par les ferments, l'organe le plus important.

Si l'on admet l'action élective, il est évidemment loisible de dire que, quelle que soit la voie d'introduction du poison, il arrivera quand même au tissu hépatique. Mais si l'on admet cette action élective, même en admettant que le sang déverse continuellement une quantité plus considérable de ferments dans les divers organes, il est difficile de comprendre que, sur ces organes eux-mêmes, l'autolyse puisse s'exercer pendant la vie.

Or, des recherches anatomiques de tous les auteurs modernes, il semble bien résulter que, pour la plupart des organes (exception faite du foie et du cœur), ce qu'on appelle dégénérescence graisseuse est, en tous points superposable à la dégénérescence graisseuse que l'on observe dans les organes conservés aseptiquement après la mort. Si l'on admet que ces organes ont conservé leur intégrité fonctionnelle, il est plus difficile d'expliquer qu'ils puissent être accessibles à l'autolyse pendant la vie. Si l'on admet, au contraire, qu'ils sont, comme le foie lui-même, touchés par le phosphore, on comprend qu'ils soient plus facilement autolysés, même pendant la vie. Nos recherches ne nous permettent évidemment pas de nous prononcer d'une façon absolue dans un sens ou dans l'autre; mais leurs résultats s'expliquent tout aussi bien si l'on n'attribue pas au phosphore une vertu de sélection mystérieuse qui ne fait que compliquer le problème sans fournir une meilleure interprétation de ce que nous avons observé.

Ainsi comprise, l'action du phosphore ne serait qu'un cas particulier d'un ensemble d'intoxications par des métalloïdes (arsenic, par exemple) ou des métaux (mercure) et même par des corps plus complexes (alcool, chloroforme, isosafrol), etc., qui ont tous comme caractère commun d'être ce qu'on appelle des poisons protoplasmatiques, c'est-à-dire des poisons tuant ou paralysant le protoplasme sans en modifier les caractères anatomiques tangibles. En fait, l'on observe dans ces empoisonnements une série de lésions anatomiques que l'on a réunies sous le nom générique

(1) DE CROLLY : Arch. de Pharmacod., III et V.



de dégénérescence parenchymateuse et que les données de notre travail permettent, sans trop de présomption de considérer comme étant aussi les résultats d'une autolyse, d'une intoxication par les ferments.

Que faut-il entendre exactement maintenant par dégénérescence graisseuse?

Nous avons vu les arguments que ROSENFELD, après LEBEDEFF, invoquait en faveur de la théorie du transport, et ces arguments, il les invoque aussi pour le cœur. Pour les reins, à son sens, la dégénérescence serait, dans le phosphorisme et dans toutes les autres affections dans lesquelles on la rencontre, une simple modification d'aspect produite par l'autolyse; il n'y aurait pas de graisse créée; il y aurait simplement manifestation « optique » de la graisse précédemment dissoute dans le protoplasma ou trop finement émulsionnée pour que l'on puisse la constater au microscope. D'après les expériences plus récentes de WALDEVOGEL et de TINTEMANN, au contraire, il y aurait, dans un certain sens, néoformation de graisse. Dans le protoplasma apparaîtrait, en plus grande quantité, du protagon qui se manifesterait sous forme de granulations réfringentes (tuméfaction trouble) puis, aux dépens de ce protagon, se formerait de la lécithine; mais cette lécithine disparaitrait peu à peu pour se transformer par voie de scission puis de synthèse en graisse proprement dite. Nous ne possédons personnellement aucun argument pour ou contre cette théorie et ces faits. Qu'il nous suffise de dire que ces faits ne sont pas, à proprement parler, des faits indiquant la transformation de l'albumine en graisse, au sens que donnait BAUER à cette idée. Ils signifient simplement que des corps *albuminoïdes* complexes, tenant en composition une graisse toute faite, la lécithine, l'abandonneraient à l'autolyse dans l'intoxication phosphorée. Ce ne serait donc pas là une dégénérescence graisseuse sensu strictiori, mais une espèce de récupération de la graisse aux dépens des substances avec lesquelles elle était combinée.

Quoi qu'il en soit, si ROSENFELD est forcé d'admettre l'autolyse pour les reins, on ne voit pas pourquoi cette autolyse ne serait pas, en partie au moins, la cause de la dégénérescence graisseuse du foie et du cœur. Il y aurait ainsi superposition de deux causes, la première, l'autolyse, constituant en quelque sorte le premier stade, la seconde, l'infiltration graisseuse, venant s'ajouter aux effets de la première.

En résumé, dans l'état actuel de nos connaissances, l'intoxication phosphorée est anatomiquement et physiologiquement une intoxication par les ferments. Ces ferments déterminent une fonte des matières albuminoïdes constituant la cellule. Cette fonte aboutit au tableau anatomique

de la dégénérescence graisseuse, soit qu'elle fasse apparaître des substances grasses qui préexistaient dans la cellule, sous forme de très fine émulsion, de dissolution ou de combinaison (reins, muscles ?), soit que, à ces substances grasses viennent s'ajouter d'autres graisses provenant de dépôts éloignés et que ces organes ne sont plus à même d'utiliser comme matériaux de combustion immédiate (ou qu'ils appellent pour suppléer à l'insuffisance de leurs réserves, comme le veut ROSENFELD).

Aus dem pharmakologischen Institute zu Wien.

Pharmakologische Wirkungen der Usninsäure

von

Dr med. TOMOTARO ISHIZAKA,
aus Japan.

Eine Flechte, Usnea longissima genannt, wird schon seit langer Zeit in Japan und China als ein Volksmittel bei allen möglichen Krankheiten verwendet. Vor kurzem hat Dr R. Ishizu, Assistent des pharmazeutischen Institutes der Universität zu Tokio, aus der genannten Flechte verschiedene Substanzen rein dargestellt. Dabei ergab sich, dass eine dieser Substanzen ganz mit der schon bekannten Usninsäure übereinstimme. Mit dieser, die mir Herr Dr Ishizu freundlichst überliess, stellte ich unter der Leitung von Herrn Geheimrath Prof. Dr H. Meyer und der Unterstützung von Herrn Prof. Dr O. Loewi einige Untersuchungen an.

Reine Usninsäure ist in Wasser schwer löslich, deshalb habe ich bei meinen Versuchen das Natronsalz verwendet, das in der Konzentration von 1 : 100 in Wasser löslich ist.

Wirkungen an Fröschen.

Wenn man einem Frosche 5—10 mgr. usninsaures Natrium subkutan injiziert, sieht man nach kurzer Zeit, dass die willkürlichen Bewegungen nachlassen, die Respiration flach und unregelmässig wird, und die Frequenz derselben sich vermindert. Dann kommt es zu vollständigem Atemstillstand, während andere willkürliche motorische Apparate noch nicht das Bild völliger Lähmung zeigen. Die Reflexerregbarkeit für mechanische Reize verschwindet lange nicht. Wenn das Tier anscheinend



schon völlig gelähmt ist, schlägt das Herz, zwar schwächer und langsamer, aber verhältnismässig noch lange Zeit, bis auch es im erschlafften Zustande stillsteht.

Nach der anscheinend vollkommenen motorischen Lähmung verursachen Reizungen mit dem Induktionsstrom am Rückenmark, N. ischiadicus und Wadenmuskeln jedesmal deutliche tetanische Zuckungen der betreffenden Beine; *daraus geht hervor, dass die Ursache der motorischen Lähmung in den höheren Teilen, d. h. in dem Gehirn liegt.*

Die Muskelbündel an der Injektionsstelle schrumpfen ein, werden starr, verlieren ihre Erregbarkeit, und die Querstreifen werden undeutlich. Man kann letztere Veränderung auch leicht sehen, wenn man unter dem Mikroskop den zerzupften Muskelfasern mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellte 0 25 %-ige Lösung usninsauren Natriums zusetzt. Der motorische Nerv verliert ebenfalls seine Erregbarkeit, wenn er mit dem Gifte in direkte Berührung kommt.

Auf das durch die Usninsäurevergiftung in schlaffem Zustande stillstehende Herz wirkt Atropin gar nicht, dagegen ruft jeder mechanische Reiz an der Kammer eine Systole derselben hervor. Um die Wirkung am isolierten Herzen des Frosches zu studieren, verwendete ich den WILLIAMS'schen Apparat. Wie folgende Versuche zeigen, tritt bei der Applikation der sehr verdünnten Lösung des Giftes (1 : 1,000,000) nach einigen Minuten definitiver Herzstillstand ein, der nach Ausweis vieler Versuche weder durch Auswaschen des Herzens mit RINGER'scher Flüssigkeit noch durch Zusatz verdünnter Physostigminlösung zur Aussenflüssigkeit aufgehoben wird.

I. Versuch.

6. Juni 1905.

Rana esculenta. Williamsapparat. Ringer's Flüssigkeit.

Das Niveau beider Reservoire, von denen eines mit vergifteter und das andere mit normaler Ringerscher Flüssigkeit gefüllt ist, steht, durch Mariottesche Einrichtung konstant gehalten, 13,5 cm. höher als die Herzkammer. Der Abstand zwischen der Ausflussöffnung der durch das Herz zirkulierenden Flüssigkeit und der Kammer beträgt 14 cm.

Zeit	Ausflussmenge der Flüssigkeit in einer Minute (c.c.)	BEMERKUNGEN
4 h. 08'	3,4	
4 h. 12'	3,7	
4 h. 14'	4,2	
4 h. 16'	4,9	
4 h. 18'	4,2	
4 h. 19'		Mit der 0,001 ‰-igen in Ringerscher Flüssigkeit hergestellten Lösung des usninsauren Natriums durchströmt.



Zeit	Ausflussmenge der Flüssigkeit in einer Minute (c.c.)	BEMERKUNGEN
4 h. 20′	4,2	
4 h. 21′	3,8	
4 h. 22′	0,4	
4 h. 22′ 30″	0	
4 h. 25′		Die Aussenflüssigkeit wird mit sehr verdünnter Physostigminlösung versetzt.
4 h. 30′	0	
4 h. 35′	0	

Da während der Behandlung mit usninsaurem Natrium bemerkt wurde, dass eine ziemlich konzentrierte Lösung desselben mit Kalklösung weisse flockige Niederschläge bildet, prüfte ich, ob das Kalzium auf die Usninsäure mehr oder minder entgiftend wirkt, wie es bei der Oxalsäurevergiftung der Fall ist.

II. Versuch.

8 Juni 1905.

Anordnung wie oben. Nur wurde diesmal Ringersche Flüssigkeit, welche 0,1 °/₀₀ CaCl mehr enthält, gebraucht.

Zeit	Ausflussmenge der Flüssigkeit in einer Minute (c.c.)	BEMERKUNGEN
4 h. 36′	3,1	
4 h. 42′	2,9	
4 h. 48′	5,3	
4 h. 53′	6,0	
5 h. 00′	6,0	
5 h. 02′ 30″		Mit der 0.001 °/₀₀-igen Lösung des usninsauren Natriums durchströmt, welches in der 0,1 °/₀₀ CaCl mehr enthaltenden Ringerschen Flüssigkeit gelöst wurde.
5 h. 04′	5,8	
5 h. 06′	5,2	
5 h. 07′	4,8	
5 h. 08′ 30″	3,8	
5 h. 10′	2,0	
5 h. 11′	0	Die Herzkammer dehnt sich stark.
5 h. 12′		Mit der Ringerschen Flüssigkeit gespült, welche 0,1 °/₀₀ CaCl mehr enthält.
5 h. 15′	0,2	
5 h. 16′	0	

Die Ergebnisse dieses Versuches zeigen uns, dass die Applikation des Kalksalzes den Stillstand des Herzens verzögert.

Ueberdies stellte ich mittelst der ENGELMANN'schen Doppelsuspensionsmethode fest, dass bei der Usninsäurevergiftung das Schlagtempo für Vorhof und Ventrikel ganz verschieden wird. Zuerst werden die Schläge der Kammer unregelmässig und die Frequenz derselben vermindert; schliesslich geht der Stillstand der Kammer dem des Vorhofes voraus.

Aus den oben angeführten Gründen können wir schliessen, dass die Usninsäure auf motorische Apparate des Herzens lähmend wirkt in ähnlicher Weise, wie es vom Chloral, Jodal und vielen anderen Giften bekannt ist.

Wirkung an Fischen.

(Diese Versuche habe ich bereits in Tokio gemacht.)

Die Usninsäure hat auch als Fischgift heftige Wirkungen wie manche Substanzen, welche in die Gruppe des Pikrotoxins und Sapotoxin gehören.

KONZENTRATION des USNINSAUREN NATRIUMS	Zeitdauer vom Anfang der Giftwirkung bis zum Tode			
	KARPFEN	GOLDFISCHE	AALE	SCHMERLE
1 : 10000	26 Minuten	41 Minuten	31 Minuten	50 Minuten
1 : 30000	45 »	1 Std.	1 Std.	1 Std. 10 Min.
1 : 60000	55 »	1 Std. 2 Min.	—	1 Std. 15 Min.
1 : 100000	40 »	50 Minuten	1 Std. 45 Min.	1 Std. 40 Min.
1 : 300000	1 Std. 5 Min.	2 Std.	2 Std. 30 Min.	4 Std. 50 Min.
1 : 600000	3 Std. 22 »	4 Std. 30 Min.	4 Std. 35 Min.	Nach 22 Std.

Wirkungen an Warmblütern.

Die minimale tötliche Dosis des usninsauren Natriums, in die Ohrvenen von Kaninchen injiziert, beträgt za. 0,04—0,05 gr per kgr. Körpergewicht. Bei Applikation dieser Dosis werden die Atemexkursionen anfangs sehr gross ohne merkliche Zunahme der Frequenz, dann vermindert sich letztere bedeutend, schliesslich hört die Athmung auf, wobei manchmal heftige klonisch-tonische Krämpfe und reichliche Harnentleerungen stattfinden. *Nach dem Atemstillstande schlagen Vorhof und Kammer noch eine gewisse Zeit lang rhythmisch, der N. ischiadicus uud die Skelettmuskeln reagieren auf elektrischen Reiz.*

Bei subkutaner Anwendung des Giftes liegt die minimal tötliche Dose zwischen za. 0,08—0,1 gr. pro kgr. Körpergewicht. Dabei beobachtet man Folgendes :

Im Anfangsstadium sitzt das Tier völlig ruhig, später tritt hochgradige Dyspnoë ein; gleichzeitig kommt es zu Symptomen zentraler Lähmung: das Tier liegt da mit ausgestreckten Beinen und ist nicht im Stande, die normale Stellung einzunehmen, schliesslich tritt der Tod nach einem Tage ein. In den Harnkanälchen der Nieren des vergifteten Tieres waren Kalkkrystalle nicht nachweisbar.

Weitere Versuche über die Wirkung intravenöser oder subkutaner Injektion des usninsauren Natriums wurden am aufgebundenen mit

Urethan narkotisierten Kaninchen angestellt, dessen Trachea mittelst zwischengeschalteter 5 l. Flasche mit MAREY's Tambour, dessen A. carotis mit dem Hg. Manometer in Verbindung stand. Dabei ergab sich wie oben, dass sich die Amplitude der Atembewegungen ausserordentlich vermehren, während die Atem- und Pulsfrequenz sowie der Blutdruck entweder ganz unbeinflusst bleiben oder nur geringe Veränderungen zeigen. Wenn die injizierte Menge eine tötliche Dosis erreicht hat, wird die Atmung flacher und weniger frequent, bis vollkommener Respirationsstillstand eintritt; dann vermindert sich auch die Pulsfrequenz und der Blutdruck sinkt. Vorherige beiderseitige Vagusdurchschneidung ändert nichts am Bild.

Die Ursache der Verminderung der Atemfrequenz im letzteren Stadium ist also auf eine Lähmung des Atemzentrums zurückzuführen, welches anfangs wahrscheinlich gereizt wird.

Einmal habe ich in den Konjunktivalsack der Taube 1 %-ige Lösung des usninsauren Natriums geträufelt; dabei trat deutliche Hyperämie der Konjunktiva ein, aber keine nachweisbare Veränderung an der Pupille.

Kurz zusammengefasst ergeben sich folgende Resultate:

1. *Die Usninsäure verursacht an Kalt- sowie an Warmblütern zentrale motorische Lähmung.*

2. *Die Substanz wirkt in späterem Stadium der Vergiftung auf die Respirationszentren der Kalt- und Warmblüter lähmend, und scheint anfangs bei Warmblütern diese Zentren zu reizen, während diese Erscheinung bei Kaltblütern fehlt.*

3. *Bei Fröschen ruft dieses Gift diastolischen Stillstand des Herzens hervor, was auf einer Lähmungs einer motorischen Apparate beruht; bei Warmblütern findet dagegen kein primärer Einfluss auf das Zirkulationssystem statt.*

4. *Die Usninsäure hat eine lokale Wirkung, sie wirkt tötlich auf gewisse lebende Organelemente, wie die Nerven und die Muskeln.*

5. *Auch als Fischgift zeigt diese Säure eine ungemein heftige Wirkung.*

Wien, Juli 1905.

Encore sur la désintoxication de la morphine à l'aide du permanganate de potassium.

Réponse au mémoire du Dr L. De Busscher

PAR

LE PROF. F. A. FODERÁ.

Dans le fasc. III—IV de T. XIII de ce même journal, a paru un mémoire qui a pour titre « Encore sur la prétendue désintoxication de la morphine à l'aide du permanganate de potassium », qui voudrait être une critique à mon travail sur la *Funzione antidotica del permanganato di potassio,* par lequel j'ai ouvert, il y a deux ans (juillet 1903), un cycle d'études sur l'oxygène actif considéré comme antidote et contre-poison physiologique.

Le mémoire, qui porte la signature du Dr L. De Busscher, a été élaboré sur des expériences faites dans l'Institut de Pharmacodynamie et de Thérapie de Gand, sous la direction du Prof. Heymans et du Dr De Busscher, par les Drs Rob. Schinkel et Gr. Verheyen.

Je devrais être hautement flatté de me voir attaquer par toute une élite de savants, si je n'apercevais tout de suite quelque peu d'ironie dans le titre de panégyrique (donné à mon travail), *peu mérité* (si les objections qu'on me fait fussent exactes), si pas *assez récent* pour être contredit, à la distance de presque deux ans, sur la base d'expériences, dont les *protocoles* avaient été relégués *au fond d'un tiroir dans un oubli,* que l'extenseur de la note critique appelle seulement *relatif.*

Il est vrai qu'à déterminer la publication du mémoire a concouru aussi un travail du Dr Moor; mais ce travail aussi n'est pas certainement assez récent, car il a paru en novembre 1903(1).

(1) Le fasc. III—IV de t. XIII de ce journal, où a paru le mémoire en discussion, m'a été envoyé par le Laboratoire de matière médicale de Palerme, et je l'ai reçu le 1er du mois courant.

Je ne sais pas quand le dit fascicule a été publié, mais certes cela n'a pu se faire avant la fin de 1904, car un des travaux qui y ont paru à la date de septembre 1904.

J'entre maintenant dans la partie substantielle du mémoire du Dr L. DE BUSSCHER.

La question qu'on a proposée aux Drs SCHINKEL et VERHEYEN a été la suivante : Des animaux, ayant reçu une dose mortelle de morphine, peuvent-ils être sauvés par l'ingestion subséquente d'une dose non mortelle de permanganate de potassium?

Je ne sais pas assez comprendre cette *dose non mortelle* de permanganate de potassium, car j'estime qu'une dose, d'elle-même mortelle, de cette substance devient inoffensive si elle trouve de son côté à être neutralisée par la morphine; selon moi les *aa.* auraient dû rechercher (comme j'ai fait) quelle dose de permanganate est nécessaire pour neutraliser une quantité donnée de morphine, et voir si et comment varie la toxicité du $KMnO_4$ propiné à des animaux auxquels on a donné précédemment par la même voie de la morphine, et cela dans des intervalles de temps diverses après l'ingestion de cette dernière.

Les *aa.* ont fait leurs recherches sur les lapins et sur les chiens.

A. Expériences sur le lapin.

1° DÉTERMINATION DE LA DOSE MORTELLE DE MORPHINE PAR VOIE STOMACALE.

Après avoir observé que dans la littérature médicale récente il manque des données suffisamment précises concernant la toxicité des sels de morphine par voie gastrique chez les diverses espèces animales, les *aa.* exposent dans le tableau I les résultats de leurs expériences, par lesquelles on relève que par voie gastrique le chlorhydrate de morphine dans les lapins ne détermine pas des manifestations toxiques en quantité inférieure à 0,50 gr. par kilogr., pas la mort en quantité inférieure à 0,70 gr. (et pas toujours jusqu'à 1 gr. par kilogr.).

Quant à la toxicité du même sel (chlorhydrate de morphine) par la voie hypodermique, sont acceptés les chiffres indiqués précédemment par HEYMANS et VAN DE CALSEYDE (c'est-à-dire 0,15—0,20 gr. par kilogr., comme dose létale).

Sur les données de leurs expériences, les *aa.* ont cru pouvoir conclure, comme on verra par la suite, à l'insuffisance des doses de chlorhydrate de morphine administrées par moi.

Mais dès ce moment je relève : aux lapins j'ai fait avaler dans l'exp. V 0,40 gr., et dans l'exp. VI 0,50 gr. par kilogr. d'hydrochlorate de morphine.

L'intervalle entre la publication de mon travail et du mémoire critique ne peut pas, dans le meilleur des cas, être inférieur à 16—18 mois.

En concédant que ces doses ne soient pas mortelles, personne n'affirmerait certainement qu'elles ne produisent pas des effets toxiques; et au contraire telles doses, suivies par l'ingestion de permanganate, se montrèrent absolument inactives. Du reste, en infusant ces doses, j'ai suivi les données des précédents expérimentateurs.

Mais dans l'exp. VIII j'ai injecté par voie hypodermique 0,30 gr. par kilogr. et dans l'exp. IX dans le péritoine cette même dose du sel de morphine : donc la dose que je connaissais expérimentée comme mortelle par HEYMANS, et que selon ce que dit DE BUSSCHER est bien supérieure à la mortelle.

2° DÉTERMINATION DE LA DOSE MORTELLE DE PERMANGANATE DE POTASSIUM PAR VOIE STOMACALE.

Dans le tableau II du mémoire sont résumées les données des expériences faites par les auteurs. Dans la 1re expérience avec 0,10 gr., et dans la 2e avec 0,20 gr. de permanganate par kilogr., on n'eut pas de symptômes toxiques; dans les 3e, 4e et 5e expériences avec 0,20—0,40—0,50 on n'observa qu'un peu de diarrhée le lendemain ou le second jour; la mort ne fut produite qu'à partir de la dose de 0,60 gr. par kilogr., dans une période de temps variable, et par les effets consécutifs à la bien connue action caustique locale du permanganate.

J'ai déjà relevé que cette détermination n'a pas d'intérêt pour la recherche qui nous occupe : mais néanmoins à quel but tend-elle? A démontrer peut-être la toxicité des doses de permanganate données par moi? J'appelle l'attention sur les considérations qui suivront, et auxquelles je défie objecter.

Je relève dès à présent que les *aa.* n'ont pas pris en considération un facteur, qui aurait dû les préoccuper beaucoup; c'est-à-dire la concentration de la solution. Celle-ci en effet, par des doses toujours croissantes de permanganate, fut de 4 °/o dans la 1re expérience, 4 °/oo dans la 2e et la 3e, 8 °/oo dans la 4e, 10 °/oo dans la 5e (et jusqu'ici les animaux survivent, et nous sommes déjà à 0,50 gr. de permanganate par kilogr.), 12 °/oo dans la 6e exp., 40 °/oo dans la 7e et 14 °/oo dans la 8e.

Or, j'ose demander : est-il permis, en pharmacodynamie, de faire abstraction de titre de la solution, spécialement dans le cas de substances douées de forte action locale? Et puisque la mort des animaux soumis à expérience par les *aa.* se montre évidemment produite par les effets de l'action locale, quelle valeur ont-elles les expériences faites sans tenir compte de la concentration des solutions?

Je suis sûr que, en donnant le permanganate aux lapins par voie gastrique, à des doses supérieures à celles employées par les *aa.*, mais moins concentrées, on ne déterminera pas la mort.

Il me souvient d'avoir fait des expériences, mais ici je ne puis pas m'en assurer, car j'ai à Palerme mes vieux cahiers de laboratoire : et je ne veux pas à présent me remettre à expérimenter sur ce propos, car, je répète, la question n'a pas la moindre valeur au point de vue qui nous occupe, car j'ai donné le permanganate quand déjà il y avait dans l'estomac de la morphine.

3° CHLORHYDRATE DE MORPHINE ET $KMnO_4$ SUCCESSIVEMENT ADMINISTRÉS PAR VOIE STOMACALE.

Le Dr DE BUSSCHER fait observer « *pour que le* $KMnO_4$ *agisse comme antidote en cas d'empoisonnement per os par la morphine, il faut que cette dernière reste dans l'estomac jusqu'à l'arrivée de* $KMnO_4$, *et en second lieu que le permanganate puisse rendre inoffensive la morphine in stomaco comme in vitro, ce qui est la question à résoudre* ».

Non, je dis : *ce qui est la question déjà résolue par moi ;* j'ai en effet réalisé dans mes expériences la condition idéale en fait d'antidotisme, c'est-à-dire l'administration presque simultanée, dont le rédacteur du mémoire me reproche, et j'ai démontré, et je défie de prouver le contraire, qu'en telles conditions s'annulle la toxicité de la morphine, qui reste oxydée, et de sa part celle du permanganate, dont la réduction s'opère, du moins en grande partie, aux frais de la morphine.

Je n'ai pas à me préoccuper de ce que, comme on dit dans le mémoire, a trouvé MOOR : je soutiens mon fait, c'est-à-dire que (in vitro) pour oxyder complètement, dans les conditions ordinaires de milieu et de température, une quantité donnée d'un sel de morphine (les sels alcaloïdiques s'oxydent plus difficilement que leurs bases respectives), il faut une dose de permanganate assez supérieure à la quantité du sel de morphine. La dose de $KMnO_4$ devient plus petite si l'on opère à chaud (pas à froid, comme par erreur on dit dans le mémoire) ou en milieu acide. J'ajoutai en note « en opposition à ce qu'on admettait auparavant on a dit récemment que le permanganate exerce son action oxydante plus énergiquement en milieu alcalin ».

Je soutiens ce que j'ai dit, parce qu'il ressort de beaucoup d'expériences *in vitro*, et que je n'ai pas publiées car elles auraient été une superfétation.

Mais pourquoi l'on fait question sur les doses ? Peut-être pour en

conclure que l'on devrait dans les empoisonnements de l'homme administrer des doses fort considérables de permanganate de potassium comme antidote ? Mais réfléchissons aux doses de morphine mortelles pour l'homme et à celles que nous administrons aux lapins !

Pourtant il ressort de mon exp. VI qu'avec 1,86 gr. de permanganate (solution 1,33 °/o) sur un lapin de 1960 gr. l'on rendit tout-à-fait inactif 1 gr. de chlorhydrate de morphine et dans les jours suivants on n'observa pas de symptômes d'intoxication (et j'ai tenu mes animaux en observation pendant longtemps) ni de la part de la morphine, ni du permanganate.

Quand l'on veuille, je suis prêt à avaler même une dose supérieure de seul permanganate, pourvu qu'il soit dans la concentration que je voudrai, pas dans celle par laquelle on ulcéra l'estomac des lapins dans les expériences rapportées dans le mémoire.

Le prof. HEYMANS avait dit : il est parfaitement exact qu'une dose mortelle de morphine, par exemple 0,30 gr., additionnée in vitro d'une solution de permanganate jusqu'à persistante coloration violette, peut après être injectée au lapin sans déterminer la mort, ni aucun symptôme d'intoxication morphinique. Il reste à voir jusqu'à quel point le permanganate exerce la même action in vivo, spécialement après absorption de la morphine.

Spécialement après absorption, disait HEYMANS, mais ayant en vue une autre question, c'est à-dire celle qui a trait au pouvoir du permanganate d'agir comme contrepoison physiologique de la morphine. Et ceci fut, peut-être, mal compris par les *aa.* du mémoire, en les plaçant en fausse position dans les expériences sur l'antidotisme direct. Que si l'antidote est donné quand déjà une partie au moins de la morphine a été absorbée, et l'action de l'alcaloïde se manifeste et perdure, voudrait-on en conclure que l'antidote ait été inactif?

Mais assez sur cela... Revenons à ce que dit HEYMANS, qui concluait, dans le travail cité, ainsi : L'administration de permanganate à l'intérieur ne méritera pas la préférence (il dit *préférence*) sur les vomitifs ou sur le lavage gastrique, si non quand on démontre que, même dans le milieu stomacal, le permanganate agisse sur la morphine et lui enlève sa toxicité. La question avait été bien placée par HEYMANS, et cela est plus reprochable pour ses élèves, qui auraient dû le suivre dans la voie qu'il leur indiquait et qui était la seule à parcourir.

Et ce fut précisément ce que je fis, et je le fis seulement pour être obséquieux à l'autorité de HEYMANS, car quant à moi je m'en serais passé. « Par toutes les connaissances que nous avons sur l'antidotisme, je disais,



il se montrait à priori parfaitement autorisé l'emploi du permanganate potassique comme antidote proprement dit de la morphine; plus encore, en s'exerçant l'action oxydante de $KMnO_4$ plus énergiquement en milieu acide, il était prévoyable que dans l'estomac on dût rencontrer les conditions meilleures de milieu.

Pourtant dans le mémoire on dit : « *Chez le chien comme chez le lapin on a donné aux animaux simplement une dose mortelle de morphine, et une dose non mortelle de permanganate. Malgré cela nombre des animaux ont présenté des escharres de l'estomac alors même que l'administration du permanganate suivait celle de la morphine à 5 minutes de distance. La morphine était-elle en grande partie passée dans l'intestin après ce laps de temps déjà ?* »

Non, la morphine était dans l'estomac; que les *aa.* réfléchissent qu'on avait à faire avec des lapins et que l'estomac se vide dans ces animaux bien lentement; mais les escharres on doit les imputer aux auteurs, par effet de la concentration trop forte des solutions de $KMnO_4$.

Je ne peux pas suivre les *aa.* dans tous les détails; j'observe que dans le tableau III on voulut adopter, dans l'exposition des expériences, le critérium de la dose de morphine : il aurait mieux valu suivre celui de la distance entre l'ingestion de la morphine et celle de $KMnO_4$, parce qu'alors le lecteur, sans besoin de paroles, aurait pu tout de suite s'assurer que le $KMnO_4$ exerce son action très remarquable sur la morphine dans l'estomac des lapins, quand même il soit administré à des heures de distance (et cela par le séjour prolongé de la morphine dans l'estomac des lapins, par la lenteur avec laquelle il s'en fait l'absorption, comme je disais à propos d'un certain point interrogatif).

Que si les *aa.* dans leurs expériences eussent employé des solutions moins fortes de permanganate, et en eussent aussi fractionné l'administration (cela était dans leur cas logique) n'auraient pas eu une mortalité aussi forte.

Mais néanmoins à quelle conclusion a dû arriver le D[r] DE BUSSCHER? Je reporte textuellement : « *En résumé les expériences de ce tableau (III) permettent de conclure que, chez le lapin, après ingestion d'une dose en général mortelle de morphine et administration consécutive d'une quantité non létale de* $KMnO_4$, *il y a diminution des symptômes d'intoxication, augmentation de la durée de survie, peut-être survie définitive possible, même quand l'intervalle entre les deux administrations est portée jusqu'au delà de trois heures* ».

Et donc?

B. Expériences sur le chien.

Je pourrais me passer de suivre les *aa.* dans leurs expériences, car dans mon travail, où du reste je traitai de l'antidotisme direct du permanganate envers la morphine seulement comme point de départ pour d'autres investigations, je ne relatai que des expériences faites sur les chiens avec de petites doses de morphine. Je dis alors : « pour les chiens j'ai employé de préférence les doses narcotiques de morphine plutôt que les létales; cela parce que, ayant les chiens une grande résistance à la morphine, il aurait fallu donner des doses trop fortes de morphine, et par conséquent des quantités proportionnellement élevées de $KMnO_4$. Mais par celles-ci, dans le cas de l'administration per os, on excite dans les chiens avec beaucoup de facilité des vomissements, et par là l'absence d'action de la morphine on aurait pu l'attribuer, non à l'influence du permanganate, mais plutôt à l'expulsion du toxique par voie du vomissement. Je laisse de relater ce que j'écrivis; par ce qu'on a dit il est évident que je ne pouvais pas m'imposer plus de prudence.

Malgré cela on me fait de la critique même pour les recherches sur les chiens, et par là je me vois obligé de jeter un coup d'œil sur ce qu'ont fait les *aa.* dans leurs expériences.

On a fait appel, afin d'éviter le vomissement après administration de $KMnO_4$, à la morphine injectée par voie hypodermique à la dose de o oo5 gr. de chlorhydrate par kilogr. J'observe dès ce moment : 0,005 gr. par kilogr. donc ne représentent pas une dose inactive, autrement on ne comprendrait pas ce que les *aa.* auraient voulu se proposer. Nous verrons ensuite par quelle raison je fais cette remarque.

On ajoute : « *Cette technique n'était point susceptible d'empêcher l'action antidotique éventuelle du permanganate de se manifester* ».

Donc l'action antidotique est-elle encore sub judice après ce que même les *aa.* ont dit dans la conclusion sur leurs expériences sur les lapins, déjà relatées? Est-ce qu'on aurait à penser que l'antidotisme entre deux substances puisse se produire dans l'estomac des lapins et non dans celui des chiens? Mais de telle sorte où irait-on?

1° Détermination de la dose mortelle de morphine par voie stomacale.

Parmi toutes les expériences des *aa.* un seul point a pour moi de l'intérêt : ils trouvent non narcotiques les doses inférieures à 0,10 gr. par kilogr. Il m'étonne pourtant qu'avec 0,04 gr. de morphine par kilogr.



per os il ne se soit exercé aucun renforcement dans l'action du 1/2 centigr. précédemment injecté par voie hypodermique (1).

Le fait me semble illogique et la nature n'est jamais illogique.

Les *aa* disent : « *Nous avons insisté quelque peu sur ces données de la toxicité de la morphine par voie stomacale chez les lapins et les chiens parce qu'elles ont, croyons-nous, l'intérêt de l'inédit* ». Je pense que peut-être il aurait mieux valu conserver à ces données tout l'intérêt de l'inédit.

Dans ma première expérience je relatais qu'un chien dormit pendant toute la journée et les jours suivants aussi avec 0,03 gr. de morphine par kilogr. per os.

Le fait d'une narcose si prolongée m'étonna : il me souvient très bien qu'on avait à faire à un vieux chien, et peut-être les conditions spéciales de l'animal eurent un grand rôle dans l'intensité et la durée de la narcose; si vrai que je voulus faire l'essai avec le $KMnO_4$ sur le même animal, et dans l'exp. IV je lui donnai, à dix jours de distance, 0,05 gr de morphine par kilogr. et après le permanganate. Cette fois, malgré la dose plus forte de morphine, le chien n'eut pas le moindre signe de somnolence (et après il se porta toujours bien pendant longtemps).

Pour moi la démonstration de l'activité de l'antidote était atteinte, la question de la dose ne me préoccupait plus. Dans d'autres recherches sur les chiens (expériences II et III), j'administrai 0,03 gr. et 0,05 gr. de chlorhydrate de morphine par kilogr. et, avec la subséquente ingestion de $KMnO_4$, je ne remarquais aucun symptôme toxique même dans les jours suivants je répète : ils furent nombreux).

---

(1) Les *aa*. disent : « La dose de 1/2 gr. par kilogr. (par voie hypodermique), si elle suffit pour empêcher le vomissement, ne détermine pas le plus souvent une narcose réelle ». Mais une certaine action elle doit l'exercer, dans le sens du moins d'atténuer la sensibilité dolorifique.

D'autre part quel rapport voudrons-nous admettre dans l'activité de la morphine administrée par voie hypodermique et l'activité de la même substance après ingestion?

Suivons même les chiffres du mémoire. Dose létale: par voie hypodermique 0,15 gr. par kilogr. (HEYMANS), par voie stomacale 0.21 gr. par kilogr. (DE BUSSCHER): donc la morphine par voie hypodermique est à peine d'un tiers plus active que per os. Et alors 0,04 gr. par kilogr. per os équivalent à 0,027 gr. par voie hypodermique. Si 0,005 gr. ne sont pas inactifs, seraient-ils inactifs 0,027 qui, ajoints aux 0,005 donnés précédemment forment la somme de 0,032?

Quant à la toxicité chronique ou absolue, en vertu de laquelle avec peu plus que 4 centigr. par kilogr. on aurait la mort des chiens après 55 jours etc., je ne saurais pas comment l'expliquer. C'est une donnée qui renverse toutes les connaissances de la littérature.



Dans l'exp. XXVII, où je traite du $KMnO_4$ comme contrepoison physiologique, à un chien de 9 kilogr. j'administrai la même dose de 0,03 gr. de morphine par kilogr. : l'animal fut somnolent, mais il ne présenta pas une vraie narcose.

Cela excite la merveille du relateur du mémoire, sur la base de ses données, déjà précédemment discutées.

2º DÉTERMINATION DE LA DOSE MORTELLE DE $KMnO_4$ PAR VOIE STOMACALE.

Les *aa.* du mémoire nous disent : « L'examen du tableau V prouve que, dans les limites de la durée d'observation, le permanganate est per os dans le chien presque six fois plus actif que dans le lapin ». Ils trouvent : que *la dose de 0,10 gr. par kilogr. peut donner la mort à longue échéance* (que l'on observe qu'il pourrait avoir été le cas d'un simple accident, car il s'agit d'une seule observation, tandis que nous voyons, parmi les expériences des *aa.*, un cas de survie avec 0,15 gr.; de plus il fait défaut le résultat dè l'autopsie); qu'avec *0,40 gr. par kilogr. et plus la mort rapide est la plus fréquente.*

J'observe cependant que les *aa.* tombent toujours dans la faute très grave d'administrer le $KMnO_4$ en solution de 4 %; que nous ne savons pas s'ils le donnaient à estomac vide ou plein, ce qui a une très haute importance(1). Dans un petit nombre d'expériences seulement le titre du solutum fut plus petit (0,5 % dans la 11e, 1 % dans la 10e, 2 % dans les expériences 9e et 13e); mais dans les dites expériences la dose absolue de permanganate ne fut jamais moindre que 0,50 par kilogr. du poids.

Et qui aurait jamais nié que le $KMnO_4$, à une dose bien forte, et surtout en solution très concentrée, aurait été capable de causer la mort, spécialement si donné à estomac vide?

Évidemment en telles conditions il se réduit aux frais de la muqueuse! Mais est-il le même cas si nous donnons le $KMnO_4$ lorsque dans l'estomac se trouvent des substances qui peuvent bien satisfaire les affinités chimiques du sel en question ? Est-il le même cas si nous administrons un solutum trés dilué, dans lequel en conséquence se trouve déjà bien atténuée ou même anéantie l'action caustique locale? Et du reste, est-ce qu'elles sont trop fortes les doses de permanganate administrées par moi aux chiens?

Dans l'expérience II j'employai 0,24 gr pour un chien de 4 kilogr., c'est-à-dire 0.06 par kilogr.; dans la IIIe 0,55 gr. pour un chien de

(1) On doit croire que l'estomac était vide, en cause du vomissement déterminé par l'injection hypodermique préalable de morphine.



5,480, c'est-à-dire 0,10 par kilogr.; dans la IVe 1,80 gr. pour un chien de 13 kilogr. environ, c'est-à-dire 0,13 gr. par kilogr. ; j'employai toujours des solutions à 0,5 %, et pour tout cela je me trouve avoir toujours administré des doses très inférieures aux létales minimes fixées par les *aa.* du mémoire, abstraction faite de la concentration, à laquelle, dans le cas qui nous occupe, j'attribue une valeur bien plus grande qu'à la quantité absolue du sel, abstraction faite aussi que dans mon cas dans l'estomac des chiens il se trouvait déjà la morphine, toute prête et disposée à être oxydée, et par cela à rendre de son coté le permanganate inactif.

Et puisque je me trouve à jouer, à mon tour et malgré moi, le rôle du critique, je dirai aux *aa.* du mémoire : Est-ce que vous êtes vraiment convaincus que la sensibilité du chien au permanganate per os soit six fois plus forte que celle des lapins? Mais si dans les expériences du mémoire il s'agit d'altérations locales de la muqueuse! Au contraire c'est une faute d'interprétation des *aa.*, pour la raison que dans les chiens (estomac vide) le permanganate se réduit aux frais des éléments de la muqueuse, dans les lapins, dont l'estomac est toujours plein, le sel se décompose aux frais de tout un monde de substances.

3° Chlorhydrate de morphine et $KMnO_4$ successivement administrés par voie stomacale.

Après ce que j'ai dit plusieurs fois sur le titre du solutum de permanganate etc., je pourrais me passer de toute observation. Mais, puisque j'affirmai dans mon travail que le $KMnO_4$ est un antidote valable de la morphine, et les expériences des auteurs voudraient au contraire démontrer qu'il n'est pas tel, ou qu'il est dangereux (le danger nous savons désormais à quoi il tient), qu'il me soit permis de jeter un coup d'œil rapide au tableau VI.

Et je trouve que les doses de permanganate sont toujours bien plus petites que celles de morphine faites avaler auparavant à des intervalles de temps variés. Donc je ne peux pas considérer probants les résultats pour ce qui regarde l'action de la morphine, quand j'ai dit toujours qu'il faut une dose de permanganate supérieure à celle de chlorhydrate de morphine pour en déterminer l'oxydation complète. Ni d'autre part je ne puis trouver une raison de la toxicité relevée par les *aa.* pour le $KMnO_4$ diverse de la concentration du solutum employé. Les *aa.* ont trouvé *efficacité relative* de l'antidote; s'ils eussent employé, mais avec la plus grande prudence, des doses plus hautes de permanganate, je suis sûr qu'ils auraient conclu pour son *efficacité absolue,* toujours, ça va sans dire, pas au-delà de certaines limites.

Les *aa.* disent :

« *La relativement plus grande efficacité du permanganate vis-à-vis de la morphine, que nous avons constatée chez le lapin, nous parait attribuable : 1° à sa résistance plus considérable à l'action toxique de la morphine : 2° surtout à la réplétion constante de son estomac, qui, si elle empêche l'action caustique du permanganate de se traduire aussi énergiquement que dans l'estomac — en général vidé par le vomissement qui accompagne la morphinisation hypodermique préalable — du chien, permet aussi à la morphine, — qui diffuse dans la masse alimentaire et l'imprègne, — un séjour plus prolongé dans ce viscère, où le permanganate peut venir mieux et beaucoup plus longtemps exercer son action oxydante.* »

Faisons un peu d'analyse :

1° *La plus grande efficacité du permanganate pourrait être dans les lapins attribuée à leur plus grande résistance à l'action toxique de la morphine.* Mais si les *aa.* ont déjà proportionné la dose de morphine à la resistance de l'animal? Mais s'il s'agit d'un fait de nature simplement chimique, de réaction toute simple entre la morphine et le permanganate, qui arrive dans l'estomac seulement car nous voulons qu'il soit ainsi, du moment qu'elle arrive tout de même dans le seul tube d'essai, et dans laquelle l'estomac n'est que le terrain de rencontre, exposé seulement aux dommages des imprudentes administrations !

2° *Surtout à la réplétion constante de l'estomac des lapins, qui si elle empêche l'action caustique du permanganate de se traduire aussi énergiquement que dans l'estomac vide des chiens, permet aussi à la morphine, — qui diffuse dans la masse alimentaire et l'imprègne, — un séjour plus prolongé dans ce viscère, où le permanganate peut venir mieux et beaucoup plus longtemps exercer son action oxydante.*

D'accord que, quand l'estomac est plein, le $KMnO_4$ ne puisse pas exercer facilement son action locale sur la muqueuse, protégée par la masse alimentaire. Mais comment peut-il se produire dans ces conditions une plus grande facilité d'oxydation de la morphine? C'est tout le contraire : si la morphine est déjà diffusée dans la masse alimentaire et l'imprègne, le permanganate se sera déjà pour la plupart, peut-être complètement, réduit avant encore que la morphine soit rejointe par lui.

Nous terminerons, disent les *aa., par la comparaison des résultats de ces expérimentateurs* (moi et Moor) *avec ceux que nous venons d'exposer.*

Pour ce qui me regarde, les *aa.* posent les conclusions suivantes, que je me permets, à mon tour, de faire suivre par de brefs reliefs.

Exp. I. *Les premiers essais de notre tableau IV montrent que, malgré morphinisation hypodermique préalable, des doses de ce narcotique doubles, et au-delà, infusées par os à des chiens, n'amènent que des symptômes d'intoxication peu accusés.*



J'ai toujours vu au contraire, avec des doses de 0,03—0,05 gr. de chlorhydrate de morphine par kilogr., dans les chiens une tendance, plus ou moins accentuée, au sommeil et souvent narcose prolongée. Je peux concéder que dans ce dernier cas il se soit agi d'une disposition particulière de l'animal, mais au-delà je ne peux pas concéder davantage. Peut-être que les races des chiens expérimentés par les *aa.* soient-elles un peu ou bien plus résistantes que les nôtres à la morphine? Je pourrais bien l'admettre, et à cela je serais aussi conduit par la considération que dans l'homme, pas seulement pour la morphine, mais pour toutes les substances, j'ai toujours vu dans les formulaires étrangers, par exemple dans celui de l'école de Vienne, registrées des doses que chez nous on estimerait excessives; le climat plus froid et beaucoup d'autres contingences, qu'il serait trop long d'énumérer, sont tous des facteurs qui ont un rôle non négligeable en pharmacodynamie.

Expériences 2 à 4. *Après de relativement petites quantités de morphine per os, il y a administration de* $KMnO_4$ *à doses susceptibles d'entraîner la mort* (cfr. t. V). *Elle ne nous semblent guère démonstratives au point de vue de la désintoxication, parce que les doses de morphine employées peuvent n'entrainer que des symptômes atténués, que masquent l'excitation consécutive à l'action locale du* $KMnO_4$ *sur la muqueuse gastrique; quod vitam non plus elles ne sont point probantes, la mort à longue échéance pouvant se produire à la suite des doses d'antidote administrées dans les essais 3 et surtout 4. Les données du tableau IV permettent d'affirmer aussi que les doses de morphine seules, administrées dans ces deux derniers essais, peuvent entrainer la mort à longue échéance. L'observation prolongée des animaux mis en expérience par* FODERÁ *aurait pu nous éclairer à ce sujet.*

Les doses de permanganate, comme j'ai montré, restent au dessous de celles expérimentées par les *aa.* : outre à cela il y a toujours la *petite* différence du titre de solutions.

Mais, selon les *aa.*, mes expériences ne sont probantes, parce que dans la 3e et spécialement dans la 4e, il s'agit de doses de morphine qui peuvent par elles-mêmes entraîner la mort à longue échéance. Et si que mes animaux survéçurent et sans dommages! Quelle preuve meilleure de l'antidotisme parfait? Je répète d'avoir toujours observé longtemps mes animaux.

Je me passe de la contradiction évidente qu'il y a entre l'affirmation, avec laquelle se commence la période, et l'affirmation finale. Des doses de morphine qui sont jugées *petites*, qui peuvent n'entrainer que des symptômes atténués, finissent par être susceptibles d'entrainer la mort à longue échéance!

Expériences 5 et 6. *L'auteur a infusé à ses lapins des doses de morphine qui n'amènent pas sûrement des symptômes d'intoxication* (cfr. tableau I, exp. 5) *et des doses de permanganate qui, d'après nos expériences, doivent entraîner une mort assez rapide par gastro-entérite ulcéreuse.*

La gastro-entérite ulcéreuse qui entraîna une mort rapide, je l'ai dit maintes fois, on doit l'attribuer au titre trop fort de la solution de $KMnO_4$ employée par les *aa.* Sur les doses de morphine j'ai dit assez.

Expérience 7. Les *aa.* n'ajoutent pas, et moi je peux m'en passer.

Pour toutes les expériences on me reproche que *les intervalles entre les deux infusions sont tous de deux ou d'une minute, et que cela équivaut presque à l'administration des substances en mélange.*

En traitant d'antidotisme direct, cela constitue la condition idéale, que je veux précisément réaliser : du reste cela n'est pas plus aujourd'hui *susceptible d'enlever à la démonstration cherchée une grande partie de sa portée pratique,* du moment que, malgré eux, les *aa.* viennent à la conclusion que même *après trois heures et plus* on peut toujours réaliser des effets utiles.

Donc pas *fort hasardée*, mais *parfaitement justifiée*, je dois estimer la conclusion à laquelle je parvins dans mon travail, c'est-à-dire qu'il y a antidotisme parfait entre la morphine et le permanganate de potassium.

Expériences 8 et 9. *Nous ferons la remarque que les injections ont été faites au même point et à intervalles très rapprochés (1/2 à 1 minute); cela équivaut encore à peu près à l'administration simultanée; il y a contact direct d'une grande partie du poison non encore absorbée et de l'antidote; ce procédé se rapproche fort du mélange préalable, que nous savons inactif.*

Mais quelle objection est-elle? Si je veux démontrer précisément in vivo la manière de se comporter du permanganate et de la morphine placés en présence l'un de l'autre dans de différentes voies?

Expérience 17. *L'auteur,* dit on, *administre à un chien, par voie sous-cutanée, 0,09 gr. par kilogr. de* $KMnO_4$ *et, vingt minutes après, per os, 0,03 gr. par kilogr. de morphine. Il y aurait eu intoxication (ce qui nous étonne, si nous comparons cet essai aux nôtres (tableau IV, exp. 1) et observons que la douleur locale causée par l'hypodermoclyse du* $KMnO_4$ *était susceptible de masquer l'action narcotique de la morphine), et survie. L'auteur en conclut que le permanganate injecté sous la peau atténue l'intoxication morphinique per os; ceci, encore, nous semble une erreur d'interprétation, pour la raison que nous venons de faire valoir : l'injection hypodermique d'une substance irritante quelconque peut produire le même effet.*

Sur la question de la dose de morphine, il ne faut pas que j'insiste. Admis que cette dose-là ne soit pas inactive, comme je soutiens, il était parfaitement justifié d'en conclure que le permanganate, injecté par voie



hypodermique, atténue l'intoxication morphinique per os. Mais cela constitue, selon les *aa.*, une *erreur d'interprétation,* car *l'injection hypodermique d'une substance irritante quelconque peut produire le même effet.* Donc, j'en tire, en provoquant une douleur et en administrant ensuite la morphine, la douleur persistera et l'action de la morphine sera nulle! Je laisse aux lecteurs de se prononcer. Mais encore : les injections hypodermiques de morphine à doses très petites que les *aa.* font aux chiens, pour les rendre insensibles à l'action irritante du permanganate donné per os?

Expérience 28. *Injection hypodermique d'une dose mortelle de morphine, et d'une dose double de* $KMnO_4$ *en des points opposés : mort, comme dans les essais de* Heymans *et* Van de Calseyde. *Ceci confirme ce que nous avons objecté à propos des expériences 8 et 9.*

Non : cela confirme ce que j'ai dit et non les objections des auteurs. Et j'en suis venu à la conclusion que le permanganate, même en dose très forte, administré précédemment à la morphine, mais par des voies différentes, n'aboutit pas à sauver les animaux.

Expériences 29 à 31. *Dans la première, si la dose de morphine n'est pas mortelle, celle de permanganate l'est sûrement; dans les dernières, les doses de morphine et de permanganate sont sûrement et rapidement mortelles. Les trois animaux meurent, et l'auteur est forcé de conclure que « si ses expériences avec la vératrine et la strychnine n'avaient point démontré l'efficacité du* $KMnO_4$ *à prévenir l'empoisonnement par de telles substances, il n'aurait pas hésité à s'associer à l'opinion d'*Heymans.

Les phénomènes qu'on observa dans l'espérience 29 ont été ceux de l'intoxication morphinique, et je ne vois pas quel fondement peut avoir la remarque : *si la dose de morphine n'est pas mortelle, celle du permanganate l'est sûrement.* Dans l'expérience 30 la mort se détermina avec un grand retard, mais dans cette expérience et dans la 31e elle fut évidemment causée par la morphine, s'il est vrai que nous pouvons juger de la nature de l'intoxication en nous basant sur les symptômes avec lesquels l'intoxication se traduit. Si j'arrivai à la conclusion « si mes expériences avec la vératrine et la strychnine ne démontraient pas l'efficacité du permanganate à prévenir l'empoisonnement par de telles substances je n'aurais pas hésité à m'associer à l'opinion d'Heymans », j'ajoutai tout de suite : « mais puisque comme on verra en telles expériences on eut des résultats bien différents, j'incline à penser que même pour la morphine, s'il fut possible d'augmenter convenablement les doses de permanganate on pourrait obtenir les mêmes résultats. Et dans cette opinion me confirme le fait que dans les chiens on peut atténuer beaucoup l'action d'une dose sûrement

narcotique de morphine et le fait que dans quelques expériences sur les lapins, comme par exemple dans l'expérience 30, on retarda longtemps la mort de l'animal. »

Pourquoi les *aa.* ont crû châtrer ma période ?

Si je formulai de la sorte la première partie de ma conclusion, je le fis pour ne pas m'opposer de but en blanc à l'opinion d'un pharmacologiste si distingué tel que M. le Prof. Heymans.

Je dis pourtant : je ne suis jamais forcé à conclure quand je fais des expériences, car en expérimentant je cherche seulement la vérité, autrement des expériences je ne saurais qu'en faire.

Mais tout ce que j'ai dit dans mon travail donne l'explication de l'insuccès registré par le prof. Heymans dans ses expériences, sur la base desquelles il arriva à la conclusion qu'on ne peut pas regarder le permanganate potassique comme un contrepoison physiologique de la morphine.

Après ce que j'ai dit dans mon travail, après ce que m'ont appris mes subséquentes expériences sur les persulphates et les percarbonates alcalins, sur l'oxygène etc., je modifierais, s'il me fût permis, la conclusion de Heymans, en ajoutant seulement un appellatif à la période susdite, en disant : « *On ne peut regarder le permanganate de potassium comme un contrepoison physiologique utile dans l'intoxication morphinique.* Et il n'est pas utile, non parce qu'il lui manque l'aptitude à jouer le rôle de contrepoison physiologique de la morphine, mais parce qu'il faudrait l'employer à des doses qui détermineraient par elles-mêmes une mort rapide.

L'extenseur du mémoire fait en dernier ressort remarquer que selon Moor le permanganate de potassium serait inactif vis-à-vis de l'atropine, de la cocaïne, l'hyosciamine, la vératrine, la pilocarpine, l'aconitine et la caféine, et il ajoute : « *Voilà, nous semble-t-il, un commencement de désaccord entre lui et* Foderá ».

Je n'ai pas eu l'occasion d'étudier sur toutes les substances énumérées, mais parmi elles sur l'atropine et la vératrine. Pour cette dernière je trouvai efficace le $KMnO_4$, mais j'avoue (et je l'ai déjà dit dans mon travail) d'avoir fait un très petit nombre d'expériences; pour l'atropine et la nicotine (qu'on ne trouve pas dans la liste précédente) j'ai dit dans mon travail sur la « *Funzione antidotica dei persolfati e dei percarbonati alcalini* », qui a été inséré dans ce même journal : « Je remarque, en passant, que dans quelques subséquentes expériences avec le $KMnO_4$ j'ai trouvé qu'il n'exerce pas d'influence dans les empoisonnements par l'atropine et la nicotine. »

Donc, *tout* le désaccord serait pour la vératrine; mais sur cela je n'insiste pas, car je ne sais pas dans quelles conditions s'est placé Moor.



Les auteurs du mémoire concluent : « *Nous espérons que les expériences que nous avons exposées le confirmeront dans cette opinion* (c'est-à-dire dans l'opinion de HEYMANS), *et qu'il considérera avec nous pour la morphine et le permanganate de potassium le procès comme jugé et bien jugé* ».

Je dirai à mon tour : J'espère que les considérations faites par moi sur les expériences et les argumentations parues dans le mémoire critique feront considérer celles-ci comme jugées et bien jugées.

Camerino, 2 juin 1905.

Istituto Farmacologico dell'Università di Camerino.
(Prof. F. A. Foderà, Direttore.)

Alcuni dati sulla tossicità della morfina e del permanganato di potassio nei conigli e nei cani.

DI

GILBERTO MEI GENTILUCCI,
allievo interno.

Alle esperienze del dott. De Busscher, comparse nel suo lavoro *Encore sur la prétendue désintoxication de la morphine à l'aide du permanganate de potassium*, ha risposto il prof. Foderà (1).

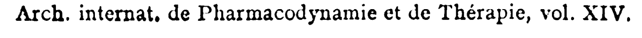
Egli ha voluto però che io facessi alcune ricerche sulla tossicità della morfina e su quella del permanganato di potassio nei conigli e nei cani, allo scopo di dare base di fatto alle critiche da lui mosse sulle esperienze del De Busscher.

1. Tossicità della morfina per via gastrica nei conigli.

Il De Busscher trova che con meno di gr. 0,50 di idroclorato di morfina per kgr. nei conigli, per la via dello stomaco, non si ha la morte. L'affermazione è giusta; però con tali dosi si hanno generalmente fatti di intossicazione abbastanza accentuati, che non risultano evidenti dagli specchietti pubblicati dall'*a.* nella nota dianzi ricordata.

Riferisco a comprova due delle mie esperienze.

(1) De Busscher : Lavoro citato. Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie. Vol. XIII, fasc. III e IV; Fodera : Risposta alla nota del dott. De Busscher. Comunicazione fatta alla Società Eustachiana nella seduta del 5 Giugno 1905. (In corso di stampa in : Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie.)





Esperienza I.

Coniglio di gr. 1480.

16 giugno 1905.

Ore 13. Con la sonda gastrica si dànno gr. 0,60 di idroclorato di morfina in c.c. 15 di acqua (pari in cifra tonda a gr. 0,40 per kgr.).

Dopo circa mezz'ora l'animale si mostra assai pigro, e se ne sta immobile, rannicchiato in un angolo della cassa.

Lo stato di torpore, ma non di vera narcosi, si accentua sempre più, fino alle ore 20, in cui si sospende l'osservazione. Per tutta la giornata il coniglio non ha toccato cibo.

17 giugno.

Ore 9. L'animale vien trovato nella stessa positura in cui lo si era lasciato la sera; anche durante la notte non ha toccato cibo.

Per tutta la giornata si mantiene nelle medesime condizioni; solo verso sera comincia a scuotersi dal suo stato di torpore, e si avvicina qualche volta al cibo, che però assaggia appena.

18 giugno.

Ore 9. Il coniglio mostrasi completamente rimesso. L'animale vien lasciato in osservazione fino al 15 di Agosto. Si è mantenuto sempre in ottime condizioni; il suo peso è molto aumentato, essendo stato in questa data di gr. 1945.

Esperienza II.

Coniglio di gr. 1635.

17 giugno 1905.

Ore 15,44'. Con la sonda gastrica si somministrano gr. 0,82 di cloridrato di morfina in c.c. 41 di acqua (pari a gr. 0,50 per kgr.).

Dopo circa mezz'ora il coniglio si mostra assai depresso; sonnecchia, se lasciato tranquillo; costretto a muoversi lo fa assai di mala voglia, e tardamente. Il torpore si accentua sempre, fino alle ore 20, in cui si sospende l'osservazione.

18 giugno.

Ore 9. Il coniglio vien trovato accoccolato in un angolo della stanza, molto sonnolento. Stimolato fortemente si decide a muoversi, ma con movimenti assai tardi. Lasciato tranquillo torna a dormicchiare, ed in questo stato si mantiene fino alle 20,15', ora in cui si sospende l'osservazione.

Si avverte che in questi due giorni il coniglio non toccò cibo.

19 giugno.

Ore 9,10'. Il coniglio non dormicchia più, ma si mantiene ancora assai pigro. Durante la notte non ha toccato cibo, e tutt'ora lo rifiuta, malgrado gli si offra dell'erba fresca e della nuova crusca.

Solo verso sera l'animale comincia a mostrarsi alquanto più vivace e di tanto in tanto mangia, ma senza avidità.

20 giugno.

Ore 10. Il coniglio è perfettamente rimesso.

Sempre normale si mantenne fino al 24 Luglio. Il peso risultò di gr. 1885 il 4 luglio e di gr. 2110 il 24 del detto mese.

Venne poi utilizzato in altra ricerca.



La morte si ebbe nei miei conigli già a partire da gr. 0,70 per kgr., ma non sempre; fu invece costante al di sopra di gr. 0,80 per kgr.

Può intanto affermarsi che se 40—50 cgr. per kgr. di idroclorato di morfina nei conigli per la via dello stomaco non rappresentano delle dosi letali, riescono però attivi; se perciò con queste dosi e la consecutiva somministrazione di permanganato il prof. FODERÁ non ebbe ad osservare nelle sue esperienze sintomi di avvelenamento, egli aveva ogni fondata ragione di concludere per l'efficacia antidotica del $KMnO_4$ di fronte alla morfina.

2. Tossicità del permanganato di potassio nei conigli per la via gastrica.

Il DE BUSSCHER conclude dalle sue esperienze :

« A la suite de l'administration per os de permanganate de K, des troubles gastro-intestinaux accusés peuvent se produire à partir de la dose de 0,20 gr. par kgr. La mort survient à bref délai après l'ingestion de 0,60 par kilogr., et plus. L'autopsie relève, dans ces cas, des lésions graves de l'estomac et de l'intestin, allant depuis la congestion accusée jusqu'à l'escharre étendue et profonde, résultats de l'action caustique locale du permanganate. »

Nelle sue determinazioni però l'*a.* non tenne conto del fattore « concentrazione del soluto ». Il Prof. FODERÁ osservava : « Poichè la morte degli animali appare evidentemente dovuta agli effetti dell'azione locale, che valore hanno le determinazioni fatte senza tener conto della concentrazione del soluto? »

Egli aggiungeva di esser sicuro che, somministrando il permanganato ai conigli per lo stomaco, a dosi maggiori, ma in uno stato di minore concentrazione, non si sarebbe determinata la morte.

A comprova dell'esattezza di queste affermazioni, riferisco i protocolli di talune mie esperienze.

Esperienza III.

Coniglio di gr. 1393.

20 giugno 1905.

Ore 16,50'. Con la sonda gastrica si somministrano gr. 0,84 di permanganato di K (pari a gr. 0,60 per kgr.) in soluzione all' 1 %.

Nessun sintoma apprezzabile fino alle ore 20.

21 giugno, ore 9.

Il coniglio appare perfettamente normale. È vispo, mangia con avidità.

Così si mantiene fino al 19 luglio, giorno in cui vien sottoposto ad altra esperienza.

Il peso dell'animale risultò di gr. 1420 il giorno 20 giugno, e di gr. 1542 il 19 luglio.



Nell'esperienza del 19 luglio fu somministrata al coniglio una dose letale di nitrato stricnico, previo trattamento dell'animale con lievito di birra. Il coniglio, come riferirò in apposito lavoro, superò felicemente l'avvelenamento stricnico, e si è poi sempre mantenuto in ottime condizioni fino al 20 agosto, giorno in cui lo si utilizza per altra ricerca.

Esperienza IV.

21 giugno 1905.

Coniglio di gr. 1425.

Ore 16,30'. Con la sonda gastrica si introduce nello stomaco gr. 1 di permanganato di potassio in soluzione al centesimo (pari a gr. 0,70 per kgr.).

Nessun fenomeno apprezzabile fino alle ore 21.

22 giugno.

L'animale è in condizioni perfettamente normali, e tale si mantiene fino al 19 luglio. Il suo peso fu di gr. 1570 il 28 giugno, e di gr. 1684 il 19 luglio.

Anche questo coniglio fu sottoposto all'avvelenamento con dose letale di nitrato stricnico, previa somministrazione di lievito di birra. Anch'esso superó l'avvelenamento, ed è stato in condizioni perfettamente fisiologiche fino al 20 agosto, giorno in cui lo si utilizza per altra ricerca.

Esperienza V.

Coniglio di gr. 1337.

21 giugno 1905.

Ore 16,40'. Con la sonda gastrica si introducono gr. 1,34 di permanganato potassico (pari a gr. 1 per kgr.) in soluzione al centesimo.

Tranne ripetuta, abbondante urinazione, il coniglio non mostrò alcuna deviazione dal normale fino alle ore 21.

22 giugno.

L'animale è in condizioni ottime: saltella vivacemente e mangia con molta avidità.

Si mantiene perfettamente normale fino al 19 luglio, giorno in cui subisce lo stesso trattamento dei due animali precedenti, e con lo stesso felice risultato. Anche questo animale si mantenne in condizioni del tutto fisiologiche fino al 20 agosto, giorno in cui lo si utilizza per altra ricerca.

Il peso del coniglio fu di gr. 1435 il giorno 28 giugno, e di gr. 1513 il 19 luglio.

Dalle esperienze riferite, appare evidente la perfetta tolleranza dei conigli di fronte al permanganato di potassio somministrato per la via della bocca in soluzione al centesimo. A spiegare gli esiti infausti delle esperienze del DE BUSSCHER non può perciò pensarsi che alla forte concentrazione dei soluti adoperati.

Ho voluto pertanto sperimentare anch'io con soluti al 4 %, ed ecco talune delle ricerche fatte.

Esperienza VI.

Coniglio di gr. 2057.

2 Settembre.

Si somministrano con la sonda gr. 1,24 di $KMnO_4$ in c.c. 31 di acqua.

(Gr. 0,60 di $KMnO_4$ per kgr.; soluzione 4 %).



Durante la giornata il coniglio ha frequenti ed abbondanti urinazioni; assaggia appena il cibo.

2—6 settembre.

L'animale si mostra sempre vispo, ma mangia poco. Il peso va gradatamente decrescendo, e si riduce il giorno 6 a gr. 1685.

7—30 settembre.

Il coniglio è tornato a consumare per intero la sua razione alimentare: il peso va gradatamente aumentando fino a gr. 2080 il giorno 20, e gr. 2194 il giorno 30.

Esperienza VII.

Coniglio di gr. 1730.

20 agosto.

Si somministrano con la sonda gr. 1,04 di $KMnO_4$ in c.c. 26 di acqua.

(Gr. 0,60 di $KMnO_4$ per kgr.; soluzione 4 %).

Durante la giornata abbondanti e frequenti urinazioni; il coniglio non tocca cibo.

21—25 agosto.

Il coniglio, pur mostrandosi vispo come di consueto, non consuma per intero la sua razione alimentare, anzi nei primi tre giorni mangia pochissimo. Il peso, gradatamente diminuito, è il 25 agosto di gr. 1565.

26—31 agosto.

L'animale torna a mangiare come prima; il peso aumenta giornalmente e raggiunge il 31 agosto gr. 1836.

1—30 settembre.

Il coniglio è sempre in ottime condizioni. Il peso è di gr. 1831 il 1° settembre, gr. 1790 il 10, gr. 1942 il 20, gr. 1927 il 30.

Esperienza VIII.

Coniglio di gr. 2137.

2 settembre. Ore 11,40'.

Con la sonda si introducono gr. 1,49 di $KMnO_4$ in c.c. 37 di acqua.

(Gr. 0,70 per kgr.; soluzione 4 %.)

Durante la giornata profuse urinazioni; l'animale rifiuta il cibo.

3—4 settembre.

Il coniglio mostrasi vispo, però tocca appena il cibo.

5 settembre. Ore 10.

L'animale è trovato morto.

Alla necroscopia : stomaco fortemente dilatato da gas, contenente una poltiglia semifluida dove si nota in abb. ndanza del sangue. Mucosa in tutta la superficie intensamente iperemica; escare estese; qua e là erosioni più superficiali.

Esperienza IX.

Coniglio di gr. 2435.

26 agosto. Ore 17,52'.

Con la sonda s'introducono gr. 1,95 di $KMnO_4$ in c.c. 49 di acqua.

(Gr. 0,80 di $KMnO_4$ per kgr.; soluzione 4 %.)

Fino alle ore 19 notasi soltanto urinazione frequente; il coniglio non mangia.



27 agosto. Ore 10.

Il coniglio è trovato morto.

Alla necroscopia: stomaco pieno di alimenti; mucosa fortemente iperemica in tutta la sua estensione; larghe escare che ne occupano buon tratto della superficie.

Sorge dalle esperienze riferite la grande importanza che nel caso del permanganato di potassio deve darsi alla concentrazione del soluto. Mentre infatti coi soluti all'1 % i conigli tollerano perfettamente fino ad 1 gr. di $KMnO_4$ per kgr., aumentando al 4 % il titolo della soluzione si vede che già gr. 0,60 per kgr. producono disturbi notevoli, sebbene non direttamente apprezzabili alla semplice osservazione degli animali (anoressia prolungata, conseguente dimagramento abbastanza accentuato). I conigli riacquistano l'appetito dopo 4—5 giorni dalla somministrazione, ed in progresso di tempo si rimettono completamente. Con gr. 0,70—0,80 per kgr., sempre in soluzione del 4 %, si ha la morte, in tempo tanto più breve quanto maggiore è la dose di $KMnO_4$, la quale, come dai risultati dell'autopsia, deve attribuirsi alle gravissime ed estese alterazioni locali determinate dal farmaco.

La tossicità del $KMnO_4$ per la via gastrica nei conigli non è quindi soltanto funzione della dose assoluta del farmaco, ma, in gran parte, anche della dose relativa, intendendo con ciò il titolo della soluzione che si adopera.

Ho voluto anche provare i soluti al 2 %, limitandomi però a sperimentare con le dosi di gr. 0,80 e di gr. 1 per kgr. di animale.

Non riferisco, per amor di brevità, i singoli protocolli delle esperienze, contentandomi di notare che in due conigli, con la dose di gr. 0,80 per kgr., si ebbe la morte nel 3° e nel 4° giorno dalla somministrazione, ed in due conigli, con gr. 1 per kgr., la morte si verificò in uno al 2° giorno, nell'altro a 23 ore dalla somministrazione.

Anche qui la necroscopia rivelò estese e profonde alterazioni della mucosa gastrica; anche qui si ebbe anoressia nei giorni di sopravvivenza.

3. Tossicità della morfina nei cani.

Il primo punto che ho voluto accertare è stato quello di vedere se la dose di gr. 0,03 di idroclorato di morfina per la via dello stomaco nei cani rappresenti di regola una dose *narcotica*, o se il sonno profondo e prolungato, che con tale quantità del sale di morfina ebbe ad osservare il prof. FODERÀ in una delle sue ricerche (1), non si debba ascrivere alle speciali condizioni

---

(1) *Funzione antidotica del permanganato di potassio.* Archivio di Farmacologia e Terapeutica, vol. XI, fasc. 7 (Esp. I).



del cane, che formò oggetto di quella esperienza. In base ai risultati delle mie ricerche posso affermare che con questa dose non soltanto si ha costantemente il sonno, ma questo per lo più si protrae al di là del giorno di esperienza, ed è seguito da un periodo abbastanza lungo di torpore e di anoressia.

Riferisco a comprova due delle mie esperienze.

Esperienza X.

Cane giovane, vigoroso, di kgr. 15,500.

16 giugno 1905.

Ore 10,20'. Con la sonda si somministrano gr. 0,465 di idroclorato di morfina in c.c. 93 di acqua. (La dose di idroclorato di morfina risulta di gr. 0,03 per kgr. del corpo).

Ore 10,29'. L'animale ha già manifesta tendenza al sonno; è incapace di reggersi sugli arti e se ne sta sdraiato sul ventre. Obbligato a muoversi tentenna come ubbriaco e si piega sul treno posteriore. Abbondante salivazione.

Ore 10,37'. Il cane sta a giacere sul fianco e dorme. Stimolato fortemente apre gli occhi, solleva la testa, e poi subito ricade nel sonno.

Ore 14,30'. Sonno profondissimo. Anche dietro forti stimoli non si riesce a svegliare l'animale, e così fino alle

Ore 21. Ora in cui si sospende l'osservazione.

17 giugno.

Ore 9,30'. L'animale sta sempre a giacere sul fianco e dormicchia. Obbligato a porsi sugli arti non è capace di reggersi, e ricade pesantemente sul fianco. Lasciato a sè si riaddormenta subito, e di quando in quando il sonno si fa profondo. In queste alternative di sonno piuttosto leggero e di vera narcosi il cane si mantiene per tutta la giornata.

18 giugno.

Ore 9. L'animale è molto intontito. Offertogli il cibo lo rifiuta. Solo verso sera mangia un pò di pane, ma senza voracità, e beve dell'acqua.

19 giugno.

Ore 9. Il cane appare perfettamente normale e tale si mantiene nei giorni consecutivi fino al 29 giugno, giorno in cui raggiunge il peso di kgr. 16. In questo giorno viene sottoposto ad altra ricerca (V. esp. XII e XV.).

Esperienza XI.

Cane giovane, vigoroso, di kgr. 13,200.

18 giugno 1905.

Ore 9. Con la sonda si somministrano gr. 0,396 di idroclorato di morfina in soluzione in c.c. 79 di acqua. (La dose di idroclorato di morfina risulta pertanto di gr. 0,03 per kgr. del peso.)

Poco meno di mezz'ora dopo la somministrazione il cane cade in sonno, che si fa sempre più profondo, cosicchè alle 14,20 non si riesce più a svegliare l'animale anche con forti stimoli.

Fino alla sera, alle ore 21, si mantiene inalterata la narcosi profonda.



19 Giugno.

Ore 9. Il cane dorme sempre, ma di sonno meno profondo. Anche in questo animale però durante la giornata si ebbero alternative di sonno leggero e di vera narcosi profonda come nel cane dell'esperienza precedente.

20 giugno.

Animale perfettamente rimesso. In condizioni del tutto fisiologiche si mantiene fino al 29 giugno, in cui raggiunge il peso di kgr. 13,800. In questo giorno vien sottoposto ad altra ricerca. (V. esp. XIII.)

Accertato dunque che gr. 0,03 di idroclorato di morfina per kgr. rappresentano nei cani una dose sicuramente narcotica per la via dello stomaco, ho voluto vedere come la stessa dose si comporti se iniettata per il cellulare sottocutaneo.

Ho fatto le mie ricerche su tre animali, e cioè sui due cani precedenti a distanza di alquanti giorni dalla prima prova, e su di un animale di controllo, che non era stato sottoposto ad alcuna ricerca.

Riferisco brevemente i protocolli delle esperienze.

Esperienza XII.

26 giugno 1905.

Cane di kgr. 16 (lo stesso animale dell'esp. X) a digiuno dalla sera precedente.

Ore 11. Iniezione ipodermica di gr. 0,48 di idroclorato di morfina in c.c. 48 di acqua (gr. 0,03 per kgr.). Pochi minuti dopo l'iniezione il cane ha qualche conato di vomito ed urinazione abbondante.

Ore 11,5'. Notevole debolezza degli arti, intontimento, salivazione: forte tendenza al sonno.

Ore 11,9'. Sonno profondo. Solo dietro forti stimoli l'animale si sveglia.

Ore 12. Vero stato di profonda narcosi, dalla quale non si riesce a destare l'animale.

Ore 14,30'. Sonno, ma non più vera narcosi. Stimolato, l'animale tenta di rialzarsi, senza peró riuscirvi.

Ore 15,20'. Forte intontimento, ma non più vero sonno. Stato di debolezza muscolare, per cui l'animale se ne sta sdraiato sul fianco.

Queste condizioni si mantengono fino alle

Ore 21, in cui si sospende l'osservazione.

30 giugno.

Ore 9,30'. Il cane preferisce la giacitura sul fianco. Obbligato ad alzarsi è capace di farlo, ma si regge male sugli arti ed appena lasciato libero si sdraia.

Le condizioni dell'animale migliorano sempre più nella giornata. Verso sera (ore 17) l'animale mangia, sebbene con svogliatezza, un pò di pane.

1 luglio.

Il cane è in condizioni normali.

Tale si mantenne fino al giorno 6 luglio in cui venne adoperato in altra esperienza (esp. XV).

Esperienza XIII.

29 giugno 1905.

Cane di kgr. 13,800 digiuno dalla sera precedente (lo stesso animale dell'esp. XI).



Ore 10. Iniezione ipodermica di gr. 0,415 di idroclorato di morfina in c.c. 41 1/2 di acqua (pari a gr. 0,03 per kgr.). Subito dopo l'iniezione qualche conato di vomito ed urinazione.

» 10,6'. L'animale non è più capace di reggersi, e si sdraia a terra.

» 10,8'. Sonno già abbastanza profondo. L'animale, stimolato, si desta e subito dopo torna ad addormentarsi.

» 10,20'. Vera narcosi, dalla quale non si riesce a scuotere l'animale.

» 12. Stimolando l'animale, si riesce a svegliarlo.

» 14. Non più narcosi, ma sonno piuttosto leggero.

» 15. Torpore e non più vero sonno.

» 19. Il cane sta accoccolato a terra. Obbligato ad alzarsi, mostra di reggersi male sugli arti, e torna, appena lasciato libero, ad accovacciarsi. Offertogli il cibo lo rifiuta.

30 giugno.

Per tutta la giornata il cane è alquanto intontito, ma verso sera mangia e si mostra quasi del tutto rimesso.

La mattina dopo riuscì a rompere la catena e scappare.

Il cane ritornò dal contadino che ne era il padrone, ed ho potuto sapere che sta benissimo.

Esperienza XIV.

29 giugno 1905.

Cane di kgr. 10,500.

Ore 10. Iniezione ipodermica di gr. 0,315 di idroclorato di morfina in c.c. 31 1/2 di acqua (pari a gr. 0,03 per kgr.). Appena fatta l'iniezione il cane ha alcuni conati di vomito ed abbondante urinazione.

» 10,5'. Notevole indebolimento; tendenza al sonno.

» 10,9'. Sonno profondo. Stimolato fortemente apre gli occhi, alza la testa dal suolo, ma subito dopo rientra in sonno.

» 14,30'. L'animale giace sempre sul fianco e dorme, ma stimolato tenta rialzarsi, senza riuscirvi. Lasciato a sè, continua a dormire.

» 15,20'. Stato di forte intontimento, ma non più vera narcosi, e così fino alle

» 21 ora in cui si sospende l'osservazione.

30 giugno.

Ore 9,30'. Il cane giace sdraiato sul fianco: di quando in quando peró alza la testa dal suolo e la tiene alquanto sollevata. Obbligato ad alzarsi è capace di farlo, ma non si regge bene e, appena libero, si rimette a giacere. Non presenta peró vera narcosi.

» 17,30'. Il cane sta raggomitolato. Obbligato a muoversi si lascia piuttosto trascinare.

» 18. Animale quasi rimesso: resta un po' di debolezza degli arti ed un certo intontimento.

1 luglio.

Il cane è in condizioni perfettamente fisiologiche e così si mantiene fino al 15 luglio, in cui lo si sottopone ad altra ricerca (esp. XVII).

Risulta pertanto che con la dose di gr. 0,03 di idroclorato di morfina per via ipoder-



mica si ha nei cani più pronta ed intensa l'azione narcotica, ma questa si mantiene poi meno a lungo che con la somministrazione per la via della bocca, ed il ristabilimento completo dell'animale è anche molto più pronto.

Il DE BUSSCHER fa nel suo lavoro alcuni rilievi sulla *tossicità cronica* od *assoluta* della morfina, e dice che bastano dosi di pochi cgr. per kgr. di animale (0,04—0,08), dosi che secondo questo *a.* non producono neanche il sonno, per portare la morte *alle volte a lunga scadenza, ma in un modo fatale.*

In proposito il prof. FODERÁ dice nella sua risposta : « Quanto alla cosidetta *tossicità cronica* od *assoluta* della morfina, in virtù della quale, anche con poco più di 4 cgr. per kgr. di cloridrato di morfina, si avrebbe la morte dei cani dopo 55 giorni ecc., io non saprei come spiegarmela. È una notizia che sconvolge tutte le conoscenze della letteratura. »

Io ho pertanto tenuto in lunga osservazione dei cani, trattati con morfina, a varie dosi ed a varie riprese : non ho mai notato il menomo segno di deviazione dal normale negli animali che avevano superato l'avvelenamento morfinico, e riferisco in proposito due esperienze, nelle quali, essendo stata l'osservazione protratta molto a lungo, i risultati acquistano un valore assai più grande.

Esperienza XV.

Lo stesso cane delle esp. X e XII, che perciò aveva ricevuto il 16 giugno cgr. 3 di idroclorato di morfina per kgr. per la via della bocca ed il 29 giugno la stessa dose dello stesso sale per via ipodermica, riceve il 6 luglio, alle ore 10, cgr. 8 di idroclorato di morfina per kgr. con la sonda gastrica.

L'azione della morfina (narcosi, seguita poi da torpore e anoressia) si protrasse fino al terzo giorno dalla somministrazione. Il cane è stato poi in seguito sempre in ottime condizioni e tale si mantiene ancora oggi.

Esperienza XVI.

Cane di kgr. 14,110.

15 giugno 1905.

Si somministrano con la sonda gastrica gr. 1.13 di idroclorato di morfina in c.c. 113 di acqua (la dose del sale di morfina risulta di gr. 0,08 per kgr.). Dopo molto protratta narcosi, seguita da un lungo periodo di torpore ed anoressia, il cane si mostrò in condizioni normali la mattina del quarto giorno dalla somministrazione. Da allora venne sottoposto a nuova esperienza col permanganato potassico il 28 giugno, e poi si è mostrato sempre completamente normale fino ad oggi. (V. esp. XVIII.)

4. Tossicità del permanganato di potassio per via gastrica nei cani.

Sulla critica delle esperienze del DE BUSSCHER riguardanti la tossicità del permanganato di potassio per via gastrica nei cani, non credo di dover aggiungere parola, dopo quanto ha fatto osservare il prof. FODERÁ.

Mi limito pertanto a riferire due esperienze, nelle quali con 0,40 e 0,60 di $KMnO_4$ per kgr. in soluzione al centesimo (dose e concentrazione superiori a quelle adoperate dal prof. FODERÀ nelle sue ricerche) non si ebbe da parte di questo sale il menomo disturbo.

Per evitare il vomito dietro ingestione del $KMnO_4$, ho seguito la tecnica posta in uso dal DE BUSSCHER; ho fatto cioè ricorso alla preventiva iniezione ipodermica di morfina a dose di gr. 0,005 di idroclorato per kgr. Fin d'ora però fo osservare che tale dose, come emerge chiaramente dai protocolli delle esperienze, è lungi dall'essere così poco attiva, nel senso della narcosi, come pretende il DE BUSSCHER, avendo io costantemente osservato forte, prolungato torpore, spesso sonno e qualche volta abbastanza protratto, lungo periodo consecutivo di anoressia.

Esperienza XVII.

Cane di kgr. 10,700 (lo stesso animale dell'esp. XIV).

15 luglio 1905.

Ore 14,25'. Iniezione ipodermica di gr. 0,054 di idroclorato di morfina (pari a gr. 0,005 per kgr.). L'animale sta sdraiato sul ventre e dormicchia. Costretto ad alzarsi tentenna come ubbriaco ed appena lasciato ricade pesantemente a terra.

La narcosi va sempre più accentuandosi.

» 14,50. Si prende l'animale come *corpo morto*. Introdotta la sonda, si somministrano gr. 4,28 di $KMnO_4$ (soluzione all' 1 %) pari a gr. 0,40 per kgr. Dopo circa 12 minuti dall'infusione, il cane mostra di essere un po' più sveglio, ma subito dopo la narcosi torna a padroneggiarlo.

» 17. Fino a quest'ora il cane ha dormito e solo stimolato si ridesta per qualche istante. Si sospende l'osservazione.

16 luglio.

La mattina alle 8,20' l'animale è trovato sveglio, ma con notevole debolezza degli arti, per cui, costretto ad alzarsi, dondola un po'e, lasciato libero, torna ad accovacciarsi.

Offertogli del pane, ne mangia, ma senza avidità. Alle ore 10,15' ha una defecazione normale. Nel pomeriggio il cane puó considerarsi come rimesso, non offrendo altro che una certa pigrizia nei movimenti.

Da allora si mantenne sempre in condizioni del tutto fisiologiche fino al 29 luglio, in cui fu sottoposto ad altra esperienza.

Il peso il 29 luglio era di kgr. 11,400.

Esperienza XVIII.

Cane di kgr. 14,400 (lo stesso animale dell'esp. XVI).

28 giugno 1905.

Ore 11,12'. Iniezione ipodermica di gr. 0,072 di idroclorato di morfina in c.c. 7,2 di acqua (pari a gr. 0,005 per kgr. del peso).

» 11,18'. Il cane è incapace a reggersi; si sdraia sul ventre ed ha abbondante salivazione.



Ore 11,22'. Spiccata tendenza al sonno. Obbligato ad alzarsi il cane ricade di peso ed appena lasciato tranquillo poggia la testa sul terreno e dorme.

» 12,12'. Il cane dorme, ma di sonno poco profondo. Introdotta la sonda, si somministrano gr. 8,64 di permanganato di potassio in soluzione all' 1 % (pari a gr. 0,60 per kgr. del corpo).

Durante l'infusione il cane guaisce; terminata questa, riprende la posizione di prima, ma il sonno è alquanto agitato.

» 14,50'. Continua accentuato sopore, ma non più vera narcosi.

Il cane ha emesso delle feci piuttosto molli.

» 16,30'. Perdurano le stesse condizioni. Si sospende l'osservazione.

29 giugno.

L'animale si mostra perfettamente rimesso. Mangia con appetito, e, durante la giornata, ha una defecazione normale.

Come è stato detto (V. esp. XVI) il cane si è mantenuto poi sempre in ottime condizioni. Il suo peso è oggi di kgr. 15,600.

Volli anche sui cani sperimentare con soluti di maggior concentrazione. Per la difficoltà che qui si incontra a procurarsi dei cani a scopo di esperienza, non ho potuto disporre che di due soli animali. Ho somministrato ad uno gr. 0,40, all'altro gr. 0,60 di $KMnO_4$ in soluzione al 4 %.

Ecco i protocolli delle esperienze.

Esperienza XIX.

Cane di kgr. 16,200; digiuno da circa 12 ore.

19 agosto.

Ore 16. Iniezione ipodermica di idroclorato di morfina (gr. 0,005 per kgr.). Pochi minuti dopo salivazione abbondante, accentuata debolezza muscolare, forte tendenza al sonno.

» 18,10'. Con la sonda si introducono nello stomaco gr. 6,48 di $KMnO_4$ in c.c. 162 di acqua (gr. 0,40 per kgr.; soluzione 4 %).

» 18,10'—19,30'. Sempre più accentuati i sintomi morfinici. Defecazione molle, accompagnata da tenesmo.

20 agosto. Il cane se ne sta accovacciato a dormicchiare. Si alza assai di mala voglia, nel camminare barcolla e spesso ricade sugli arti posteriori; grande intontimento. Rifiuta il cibo.

21 agosto. Dei fatti morfinici non persiste che un leggero intontimento ed un po' di debolezza muscolare. Il cane mangia il pane che gli si offre, ma senza voracità. Dopo il pasto ha lunga ed abbondante urinazione; non ha più defecato.

22—24 agosto. Il cane non mostra segni di sofferenza, però mangia poco.

25—27 agosto. In questi giorni il cane è sofferente: ha qualche vomiturazione, defecazioni diarroiche con tenesmo; anoressia quasi completa.

28 agosto. Cessati i disturbi sopra notati. Ricomincia a mangiare ma senza avidità. Il peso è calato a kgr. 13,200.

29 agosto—6 settembre. Lento e progressivo miglioramento. Peso kgr. 14,400 il giorno 6.



6—20 settembre. Il cane è in condizioni del tutto fisiologiche. Peso kgr. 15,900.

20—30 settembre. Sempre normale. Peso il 30 settembre kgr. 16,900.

Esperienza XX.

Cane di Kgr. 15,700; digiuno da circa 12 ore.

19 Agosto.

Ore 16,30'. Iniezione ipodermica di idroclorato di morfina (gr. 0,005 per kgr.). Stessi fatti, da parte della morfina, dell'animale precedente.

» 16,50'. Si introducono nello stomaco, con la sonda, gr. 9,42 di $KMnO_4$ in c.c. 235,5 di acqua (gr. 0,60 di $KMnO_4$ per kgr.; soluzione 4 %).

Fino alle 19,30' sempre più manifesti i fatti morfinici; nessun sintoma da parte del permanganato.

20 agosto—30 settembre.

Nel primo giorno dalla somministrazione persistette l'azione della morfina: dileguatasi completamente questa, l'animale offrì gli identici fatti del cane precedente, cioè qualche vomiturazione, diarrea e tenesmo, anoressia.

Cominciò a risollevarsi dal 30 di agosto, nel qual giorno il suo peso era calato a kgr. 12,450. Da allora il peso andò gradatamente aumentando, e fu di kgr. 15,400 il 20 settembre, ed oggi di kgr. 16.200.

Anche nei cani dunque si rilevarono gli stessi fatti osservati nei conigli.

È curioso, sebbene si possa anche trovare una spiegazione del fatto, che, dileguatasi l'influenza della morfina, nei primi giorni gli animali non abbiano offerto alcunchè di anormale, e che i sintomi da parte del tubo gastro-enterico, in evidente dipendenza dalle alterazioni locali della mucosa, si siano palesati abbastanza tardi.

È da credere, con molto fondamento, che gr. 0,60 di $KMnO_4$ per kgr. al 4 % rappresentino già il limite di dose tollerabile; ma in proposito non ho potuto, come sopra ricordai, fare delle esperienze dirette.

Ad ogni modo sono autorizzato a concludere che conigli e cani offrono la stessa sensibilità di fronte al $KMnO_4$ somministrato per la via gastrica; apparentemente si potrebbe anche ritenere che i conigli siano alquanto più tolleranti, ma ciò può mettersi in conto del fatto che sui cani si sperimentò a stomaco vuoto, mentre nei conigli lo stomaco conteneva degli alimenti.

Camerino, 1 Ottobre 1905.



ISTITUTO FARMACOLOGICO DELL'UNIVERSITÁ DI CAMERINO.

Funzione antidotica dell'Ossigeno attivo

Esperienze col lievito di birra

DI

GILBERTO MEI GENTILUCCI,
allievo interno.

Per incarico del mio maestro, Prof. FODERÁ, ho intrapreso una serie di ricerche sulla Funzione antidotica dell'Ossigeno attivo, argomento che già da qualche anno egli va illustrando.

In questa nota mi limito a riferire le esperienze che ho fatto col lievito di birra.

Ho adoperato il lievito di birra secco della casa ERBA di Milano, della cui bontà ho avuto cura di assicurarmi. Come animali di esperimento ho prescelto i conigli.

Prima di procedere alle esperienze sulla funzione antidotica, ho saggiato il modo di comportarsi dei conigli normali di fronte al lievito iniettato per via ipodermica. Per amore di brevità non riferisco i protocolli delle singole esperienze; sempre ottenni, dietro iniezione ipodermica del lievito (in quantità variabile dai 5 ai 10 cgr. per kgr.), un risalto termico di 1 a 1 $^1/_2$ gradi C., che si iniziava poco dopo la somministrazione e raggiungeva il suo *maximum* nella seconda ora da questa.

La temperatura si andava poi abbassando gradualmente, per tornare al normale in un tempo variabile fra le 6 e le 8 ore dalla somministrazione. Nei conigli, che vennero trattati più giorni di seguito con le iniezioni di lievito, osservai costantemente diminuzione del peso (di circa 1/10 del peso

iniziale dopo 5—6 giorni). Non ho creduto necessario, dal punto di vista delle mie ricerche, di insistere più oltre in queste indagini preliminari.

Quanto alla scelta dei veleni, io mi sono per ora attenuto al nitrato di stricnina, riservandomi di estendere la ricerca ad altri veleni più o meno ossidabili, sottoponendo però gli animali all'azione dell'ossidasi pura del lievito di birra, anzichè a questo in totalità.

Ho cominciato a studiare la resistenza alla stricnina dei conigli iniettati due ore prima con 5 cgr. per kgr. di lievito di birra, adoperando dosi crescenti di nitrato stricnico. I conigli trattati nel modo anzidetto superano felicemente l'avvelenamento determinato dalla dose letale minima di nitrato stricnico. Qualche caso di morte, che si ebbe, si verificò soltanto nell'accesso tetanico troppo intenso e prolungato.

Riferisco il protocollo di una sola esperienza, essendo state le altre perfettamente concordanti.

Esperienza.

Coniglio di gr. 1034 (Si calcola per 1000).

Ore 16.30'. Iniezione ipodermica di gr. 0,05 di lievito di birra secco in sospensione in c.c. 10 di acqua distillata.

» 18.39'. Si iniettano sotto cute gr. 0,0006 di nitrato di stricnina in soluzione al millesimo (dose minima letale).

» 19.12'. Fortissimo accesso di tetano con opistotono : arresto prolungato del respiro.

» 19.13'. Secondo accesso di tetano, superato ben presto dall'animale, che resta però a giacere sul fianco con respiro molto affannoso.

» 19.14'. Nuovo accesso tetanico.

» 19.15'. Il coniglio tenta di rialzarsi senza riuscirvi; ha forte rigidità degli arti posteriori.

» 19.20'. Dopo molti tentativi l'animale riesce a mettersi in piedi.

» 19.39'. Il coniglio, che fino ad ora è restato in un cantuccio della stanza, comincia a muoversi abbastanza bene.

» 19.50'. L'animale è rimesso ; presenta solo un po' di iperestesia. Si tralascia l'osservazione.

Nei giorni seguenti il coniglio si mostrò sempre normale.

Aumentando la dose di nitrato stricnico a gr. 0,00075 per kgr., cioè alla dose intermedia fra la minima e quella una volta e mezzo letale, ottenni in cinque esperienze un solo caso di sopravvivenza. L'avvelenamento però decorse in 3 esperienze con una lentezza maggiore dell'ordinario, e gli animali ebbero anche degli accenni abbastanza evidenti, sebbene illusori, di ristabilimento. In una sola esperienza la morte si verificò nove minuti dopo l'iniezione di stricnina.

Riassumo nel prospetto che segue le esperienze cui alludo.



QUADRO I.

Numero dell'esperienza	Peso dell'animale in gr.	Dose di lievito per kgr. in gr.	Intervallo fra le due iniezioni Ore	Dose di nitrato stricnico per kgr. in gr.	RISULTATO – sopravvivenza + morte	OSSERVAZIONI
1	1150	0,05	2	0,00075	+	La morte si ebbe in tetano 32′ dopo l'iniezione di stricnina. Il coniglio, superati i primi accessi 9′ dopo l'iniezione era riuscito a rimettersi in piedi, ed accennava a ristabilirsi, quando venne preso da una nuova serie di accessi tetanici.
2	1408	»	»	»	+	Morte nel terzo accesso tetanico, a soli 9′ dalla iniezione.
3	1027	»	»	»	—	Già 20′ dopo l'iniezione di stricnina, superati molti accessi tetanici di varia intensità e durata, il coniglio potè rimettersi in piedi. Poco più di mezz'ora dopo non presentava altro che una leggera iperestesia. Nei giorni seguenti si mostrò sempre normale.
4	1268	»	»	»	+	Morte in tetano 37′ dopo l'iniezione di stricnina. A due riprese il coniglio riuscì a porsi in piedi, accennando a rimettersi, ma fu ripreso dalle convulsioni.
5	1194	»	»	»	+	Morte in tetano 43′ dopo l'iniezione di stricnina. Dopo 21′ l'animale si era rialzato e riusciva anche a camminare. A 33′ di distanza dall'iniezione sembrava rimesso, quando fu preso da nuovi violentissimi accessi.

Certamente nell'esito in guarigione della 3ª esperienza del prospetto dovè molto contribuire la speciale resistenza individuale del coniglio; il fatto però che in quasi tutti gli animali si ebbe un periodo più o meno marcato, in cui sembrava che i conigli avessero già trionfato del tossico, sta ad indicare una accresciuta resistenza degli animali, per opera della precedente iniezione di lievito.

Io volli vedere se, aumentando la dose di lievito, fermi restando l'intervallo fra le somministrazioni e la dose della stricnina, si potessero ottenere migliori risultati. Anche qui però ebbi la morte come risultato costante in tre esperienze fatte con cgr. 10 di lievito per kgr., e su per giù con le stesse modalità già rilevate. Mi limito pertanto a riferire una sola delle ricerche relative.

Coniglio di gr. 1480.

Ore 17.25′ Iniezione ipodermica di gr. 0,148 di lievito di birra secco in sospensione in c.c. 10 di acqua distillata (pari a gr. 0,10 per kgr.).

» 19.25′. Iniezione ipodermica di gr. 0,0011 di nitrato di stricnina in soluzione al millesimo (pari a gr. 0,00075 per kgr. : dose intermedia tra la minima letale e l'una volta e mezzo letale).

» 19.34′. Fortissimo accesso di tetano con opistotono: l'animale, superato l'accesso, resta a giacere sul fianco con respiro molto affannoso. Seguono vari altri accessi tetanici.

» 19.45′. Dopo parecchi tentativi il coniglio riesce a rimettersi in piedi.

» 19.46′. Spasmi, non vero tetano. L'animale riesce a muoversi mostrando però un forte irrigidimento degli arti.

Ore 19.50′. In un movimento che fa, il coniglio cade in tetano; l'accesso è molto violento, e seguito da altri a vari intervalli, finchè alle

» 19.57′ si determina la morte dell'animale in tetano.

Passai allora a studiare la resistenza alla stricnina degli animali iniettati con lievito di birra in funzione dell'intervallo di tempo fra l'iniezione del lievito e quella del nitrato stricnico.

Riassumo nel seguente prospetto le esperienze relative.

QUADRO II.

Numero dell'esperienza	Peso dell'animale in gr.	Dose di lievito per kgr. in gr.	Intervallo fra le due iniezioni Ore	Dose di nitrato stricnico per kgr. in gr.	RISULTATO dell'esperienza — sopravvivenza + morte	OSSERVAZIONI
1	954	0,05	4	0,00075	—	In questo animale non si ebbe vero tetano, ma solo dei forti sussulti, rigidità degli arti ecc.
2	1037	»	»	»	—	L'avvelenamento decorse coi suoi sintomi caratteristici; il ristabilimento fu abbastanza rapido.
3	986	»	5	»	—	Idem.
4	1050	»	»	»	+	Morte in tetano a distanza di 38′ dall'iniezione di stricnina. L'animale presentò un periodo di calma dopo i primi accessi. in cui riuscì a rimettersi in piedi e camminare, e sembrava avviarsi a guarigione quando fu invece preso da un violentissimo accesso nel quale morì.
5	1215	»	»	0,0009	+	Morte in tetano dopo 35′ dall'iniezione di stricnina. Anche in questo animale si ebbe un accenno, ma fugace, di ristabilimento.
6	1056	»	»	»	+	Morte in tetano dopo 44′.
7	1425	»	6	0,00075	—	Ristabilimento completo in meno di un'ora.
8	1480	»	»	»	—	Residua uno stato di paresi degli arti posteriori, che perdura alcuni giorni.
9	1536	»	»	»	—	Ristabilimento completo in 52′.
10	1580	»	»	0,0009	—	Già dopo 32′ l'animale, superati vari accessi di tetano, riuscì a rimettersi in piedi. Si mantenne però fortemente iperestesico per quasi mezza giornata.
11	2000	»	»	»	—	Il coniglio superò molti accessi tetanici, rimase però molto a lungo a giacere sul fianco con respiro affannoso, facendo di quando in quando infruttuosi tentativi per rialzarsi. Non vi riuscì che 40′ dopo l'iniezione; il consecutivo ristabilimento fu rapidissimo. A poco più di un'ora dall'iniezione non presentava che una leggera iperestesia.
12	1684	»	»	»	+	La morte si verificò in tetano 34′ dopo l'iniezione di stricnina. Anche in questo animale si era avuto un accenno di ristabilimento.
13	1312	»	»	»	—	Ristabilimento completo in un'ora e 13 minuti.
14	1542	»	»	0,00105	+	L'animale riuscì a superare il periodo convulsivo; rimase però a giacere sul ventre con paralisi degli arti. Nel giorno seguente perdurò la paralisi, e il coniglio presentò inoltre respiro stertoroso, finchè alle ore 17 (cioè a 23 ore e minuti di distanza dall'iniezione) si ebbe la morte.
15	1513	»	»	»	+	Morte in tetano a 27′ di distanza dall'iniezione.
16	1216	»	8	0,0006	—	Ristabilimento dopo 53′.
17	1194	»	»	0,00075	+	Morte in tetano a 33′ dall'iniezione.
18	1210	»	12	0,0006	+	Morte in tetano a 18′ dall'iniezione.
19	1200	»	»	»	+	Morte in tetano a 14′ dall'iniezione.



Dando ora uno sguardo d'insieme ai risultati delle esperienze, riassunte nel prospetto, se ne possono trarre alcune conclusioni generali

Si nota infatti che, aumentando, fino ad un certo limite, l'intervallo di tempo fra l'iniezione di lievito e quella di stricnina, va crescendo la resistenza dei conigli al veleno. Così, mentre con l'intervallo di due sole ore la sopravvivenza si limita alla dose minima letale del tossico (salvo una sola esperienza, in cui il coniglio relativo superò l'avvelenamento con la dose intermedia fra la minima e quella una volta e mezzo letale) già a 4—5 ore la sopravvivenza diventa la regola, anche con la dose di 0,00075 e si nota un ritardo nel decorso dell'avvelenamento anche con 0,0009 per kgr. L'*optimum* di resistenza si ebbe a 6 ore (i conigli superarono l'avvelenamento con la dose una volta e mezzo letale, e si notò un grande ritardo nel decorso dell'avvelenamento anche con 0,00105 per kgr.).

A partire da questo intervallo *optimum*, comincia a decrescere la resistenza : dalle poche esperienze fatte, i cui risultati però sono abbastanza decisivi, si può concludere che ad 8 ore di intervallo i conigli non superano che l'avvelenamento determinato dalla dose minima letale, e a 12 ore anche con questa dose l'avvelenamento volge sempre in modo letale e con un decorso rapido, che non si differenzia più da quello che si osserva negli animali normali.

La breve durata dell'influenza benefica del lievito contro il consecutivo avvelenamento da stricnina, e più poi il modo con cui gli animali normali rispondono alle iniezioni di lievito protratte per alcuni giorni di seguito, faceva *a priori* apparire probabile che, dopo un siffatto trattamento, i conigli, anzichè più resistenti al veleno, dovessero mostrare una resistenza minore.

Le esperienze fatte in proposito hanno corrisposto pienamente alle previsioni teoretiche; le riassumo nel seguente prospetto.

QUADRO III.

Numero dell'esperienza	Peso dell'animale in gr.	Dose giornaliera lievito per kgr. in gr.	Numero dei giorni in cui si praticarono le iniezioni di lievito	Dose di nitrato stricnico per kgr. in gr.	Intervallo fra l'ultima iniezione di lievito e quella di stricnina Ore	RISULTATO dell'esperienza — sopravvivenza + morte	OSSERVAZIONI
1	900	0,05	5	0,0006	6	+	Morte in tetano dopo 24 minuti.
2	1202	»	»	0,00075	»	+	» » » » 17 »
3	995	»	6	0,0006	»	+	» » » » 37 »
4	1563	»	»	0,00075	»	+	» » » » 21 »
							N. B. — In due di questi animali si ebbe un fugacissimo accenno di ristabilimento; negli altri due il decorso dell'avvelenamento non si distinse per nulla da quello che si ha nelle condizioni ordinarie.



Il fatto che l'iniezione di lievito, protratta per alcuni giorni, non rinforza, ma anzi attenua fino ad annullarla, la funzione antidotica del lievito stesso, sta a rappresentarci che nell'azione del lievito, in sè molto complessa, entrano in giuoco vari fattori. In armonia con le esperienze precedenti del Prof. FODERÁ, io inclino a pensare che la funzione antidotica del lievito di birra debba ascriversi, almeno per la più gran parte, alla ossidasi in esso contenuta : si può presupporre che, sperimentando con l'ossidasi pura, si giungerà, con le iniezioni protratte, ad un risultato ben diverso da quello avutosi ora. Ma su ciò è meglio lasciare impregiudicata ogni questione, sin quando la esperienza non abbia fornito i dati necessari.

Camerino, 31 agosto 1905.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Jena.
Direktor : Prof. Dr H. Kionka.

Die physikalischen Verhältnisse bei der Inhalation zerstäubter Flüssigkeiten

von

Dr med. MAX SEIGE
aus Saalfeld.

Zu den ältesten bekannten Heilmethoden, die heutzutage noch angewandt werden, gehört die Inhalationstherapie. Die geschichtlichen Daten über sie sammelte zuerst Waldenburg (1) und veröffentlichte sie in der umfassendsten Arbeit, die bisher über Inhalation erschienen ist. Die Arbeit wurde zuerst 1863 als Preisschrift der Amsterdamer med. Gesellschaft eingereicht, erschien dann unter dem Titel « Die Inhalationen der zerstäubten Flüssigkeiten » und in der zweiten verbreitetsten Auflage als « Die lokale Behandlung der Krankheiten der Atmungsorgane ». Ihr entnehme ich auch einen grossen Teil der historischen Daten.

Inhalation, die mehr Genuss-als Heilzwecken dienten, begegnen wir schon in den ältesten Zeiten. Herodot (2) erwähnt eine Begegnung mit Völkerschaften, die den Dampf von auf das Feuer geworfenen Früchten einatmeten, um sich zu betäuben. Aehnliches berichten Pomponius Mela (2) und Plutarch von den Thraziern Wirkliche therapeutische Inhalationen werden zuerst bei Hippokrates erwähnt, der auch schon einen primitiven Inhalationsapparat konstuierte. In der Folge finden wir Inhalationen bei Celsus und Plinius (2) (letzterer empfiehlt getrockneten Huflattich gegen veralteten Husten), auch Galen wandte sie viel an. Noch der berühmte arabische Arzt Rhazes kannte sie, alsdann teilten sie aber das Schicksal so vieler anderer medizinischer Errungenschaften, sie gerieten in Vergessenheit

und mussten erst viel später neu entdeckt werden. THEODORICH VON CERVIA (3), gestorben zu Bologna 1298, liess zu chirurgischen Operationen die Kranken mittelst eines Schwammes narkotische Mittel einatmen, um schmerzlos operieren zu können. Wir finden dann seit dem XVI. Jahrhundert Inhalationen dann und wann angewandt, jedoch scheinen sie keine allgemeine Verbreitung gefunden zu haben; der erste, der die Inhalationstherapie auch theoretisch zu begründen suchte und dem wir ihre allgemeine Einführung in die Praxis verdanken, war der Franzose SALES-GIRON. Seinem Mémoire an die Akademie der Medizin in Paris über diesen Gegenstand folgte eine jahrelange heftige Debatte und der Streit über den Nutzen der Inhalationen überhaupt und insbesondere über die Frage, ob dabei medikamentöse Stoffe bis in die feineren Abschnitte der Lunge gelangen, hat bis in die letzte Zeit hinein gedauert. Erst die Tierversuche von EMMERICH (4. 5) haben, wie wir später sehen werden, diese Frage in positivem Sinne gelöst. Die Litteratur über die Inhalationstherapie ist nun in den letzten Jahren ziemlich angeschwollen und es sind auch mehrere grössere zusammenfassende Arbeiten, wie die von LAZARUS (6, 7) und A. SCHMIDT (8) erschienen; trotzdem aber liegen über die Leistungen der meisten Systeme noch keine genaueren Untursuchungen vor. Wir stellten uns nun die Aufgabe, die physikalischen und mechanischen Verhältnisse, wie sie sich bei der Tätigkeit der Inhalationsapparate entwickeln und wie sie bei der therapeuti-Verwendung derselben in Frage kommen, zu analysieren. Wir benutzten dazu den einfachsten und billigsten, daher auch am weitesten verbreiteten Apparat, den von SIEGLE, der von OERTEL etwas verbessert ist.

Derselbe besteht zunächst aus einem Dampfkessel, der durch einen durchbohrten Stöpsel verschlossen ist und ein federndes Sicherheitsventil besitzt. Einen weiteren Bestandteil bilden die BERGSON'schen Röhrchen. Dieselben wandte BERGSON zuerst bei seinem « Hydroconion » genannten Inhalationsapparat an, der den jetzt noch gebräuchlichen primitiven Blumenspritzen ähnlich war. Diese Röhrchen sind zwei in Spitzen ausgezogene Glasröhrchen, deren Mündungen sich teilweise decken, und die rechtwinkelig zueinander stehen. Das eine derselben, mit A bezeichnet, geht durch den Stöpsel in den Dampfkessel und dient als Dampfzuleitungsrohr, das andere, mit B bezeichnet, taucht in ein Gefäss mit der medikamentösen, zu zerstäubenden Flüssigkeit. Beim Gebrauche des Apparates dringt der Dampf aus Röhrchen A, aspiriert das Medikament durch B und sprüht dann in die Luft. Weiter gehört noch zum Apparat eine kleine Spirituslampe und ein nach vorn trichterförmig erweiterter Glaszylinder.

Um uns ein Bild über die Leistungsfähigkeit eines Apparates machen zu können, war folgendes zu prüfen

1. Der Druck im Dampfkessel.

2. Die Saugkraft des Apparates.

3. Die Menge der versprühten medikamentösen Flüssigkeit ausserhalb des Apparates.

Zunächst prüften wir den Druck, der bei normalem Betriebe des Apparates im Dampfkessel herrschte. Zu diesem Zwecke wurde statt des einfach durchborten ein doppelt durchbohrter Stöpsel in den Dampfkessel eingefügt. In das zweite Loch wurde eine gebogene Glasröhre eingesetzt, die unterhalb des Stöpsels endigte und diese durch einen Gummischlauch luftdicht mit einem gewöhnlichen Quecksilbermanometer verbunden. Der Apparat wurde in Gang gesetzt und es zeigte sich, dass das Manometer stieg, sowie das Wasser zu kochen *begann*. Der Druck stieg meistens ganz allmählich an und erreichte nach einiger Zeit eine bestimmte Höhe, die er inne hielt. Wenn das Wasser im Kessel zur Neige ging, so zeigte sich dies meistens durch ein weiterse rapides Ansteigen des Manometers vorher an. Zunächst erhielten wir bei unseren Versuchen sehr verschiedene Zahlen, die zwischen 70 mm. und 150 mm. Quecksilberdruck schwankten. An verschiedener Weite der Lumina der Ausflussöffnungen der Bergson'schen Röhrchen konnte dies nicht liegen, denn wir massen eine grosse Anzahl von Röhrchen unter dem Mikroskop und fanden, dass die Lumina fast gar keine Verschiedenheiten zeigten; durchschnittlich hatte das Lumen des Röhrchens A 0,86 mm. und des Röhrchens B 0,704 mm. Durchmesser an der Spitze. Es zeigte sich, dass die Grösse des Druckes allein abhängig war von der Heizkraft der Spiritusflamme. Unsere Spirituslampe bestand aus einem Blechzylinder von 5 1/2 centim. Durchmesser und 2 cm. Höhe. Wenn der Docht 1 1/2 cm. lang war, erhielten wir eine Flamme von 5 cm. Höhe. Bei dieser Flammenhöhe ergab sich ein Dampfdruck von ungefähr 100 mm. Quecksilberdruck. Die Grösse der Flamme liess sich sehr gut regulieren.

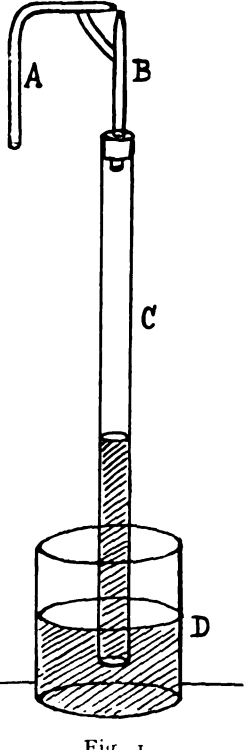


Fig 1.

Weiterhin massen wir die *Saugkraft* des Apparates. Zu diesem Zwecke

brachten wir mit dem Glasröhrchen B eine lange senkrechte 12,5 cm. weite Glasröhre in luftdichte Verbindung. Diese Glasröhre C tauchte in ein Gefäss mit Wasser D. Wurde nun der Apparat in Tätigkeit gesetzt, so saugte der Dampf die Luft in Röhrchen B und Röhre C an; es entstand hier ein luftverdünnter Raum und durch den äusseren Atmosphärendruck wurde das Wasser in Röhre C in die Höhe getrieben und blieb zuletzt, wenn der Druck sich eingestellt hatte, ebenfalls auf einer gewissen Höhe stehen. Ganz ruhig stand die Wassersäule allerdings niemals, sondern ihre Oberfläche befand sich in fortwährenden Auf- und Niederschwankungen bis zu 5 mm., sodass wir für die verschiedenen Höhenangaben über dem Wasserspiegel Mittelwerte annehmen mussten.

Wir stellten dann die Spiritusflamme auf verschiedene Höhen ein, warteten, bis der Druck konstant geworden war und massen die Höhe der Flüssigkeitssäule über dem Wasserspiegel von D. Die Verhältnisse gestalteten sich, wie Tabelle I zeigt:

TABELLE I.

WEITE der Steigröhre in mm.	DRUCK im Kessel in mm. Hg.	HÖHE der Flüssigkeitssäule in mm.	ZUNAHME der Saugkraft
12,5	90	190	40
»	100	230	30
»	110	260	30
»	120	290	30
»	130	320	30
»	140	350	30
»	150	380	20
»	160	400	

Wie wir sehen, nimmt die Saugkraft fast genau proportional der Stärke des Dampfdruckes zu; aber während die Differenzen im Druck stets 10 mm. betrugen, betrug die Zunahme der Flüssigkeitssäule anfangs 40 mm., in der Folge 30 mm. und zuletzt nur noch 20 mm., sodass bei höherem Druck eine relative abnahme der Saugkraft semerkbar ist. Einen höheren Druck als 160 mm. Quecksilber konnten wir mit unserer Flamme nicht erreichen.

Natürlich gelten alle diese Resultate nur für Wasser; andere Flüssigkeiten werden sich anders verhalten. Wir prüften deshalb weiterhin den Einfluss der versprühten Substanzen auf die Tätigkeit des Apparates. Von den Eigenschaften der verwandten Substanzen kämen in Betracht das

spezifische Gewicht, die Kohäsion der Flüssigkeitsteilchen, die Adhäsion am Glase und die Viskosität der Flüssigkeiten. Wir verwandten deshalb absichtlich nicht nur Flüssigkeiten, die medizinisch gebraucht werden, sondern möglichst solche mit verschiedenen physikalischen Eigenschaften. Die Versuche wurden so angestellt, dass wir zunächst den Apparat jedesmal so lange in Tätigkeit liessen, bis er sich auf 100 mm. Quecksilberdruck eingestellt hatte, um vergleichbare Werte zu erhalten. Dann liessen wir die zu untersuchende Flüssigkeit eine Weile versprühen, um die Wände des Röhrchens B damit zu benetzen. Endlich brachten wir das mit der zu untersuchenden Flüssigkeit gefüllte und abgewogene Medikamentenglas an seinen Ort, liessen die Flüssigkeit genau 30 Sekunden versprühen und wogen wieder ab. Auf diese Weise erhielten wir für jede Flüssigkeit ziemlich konstante Zahlen. Die Ergebnisse veranschaulicht Tabelle II, in der die Substanzen nach spezifischen Gewichten geordnet sind. Die letzteren wurden mittelst des Aräometers bestimmt :

TABELLE II.

SUBSTANZ	SPEZ. GEW.	1	2	3	4	Durchschnitt	Auf 1 Min.
Alkohol 95 %	0,809	2,15	1,95	2,1	2,0	2,05	4,1
Terpentinöl.	0,87	2,7	3,1	3,1	3,2	3,0	6,0
Olivenöl.	0,917	1,3	1,0	1,0	0,9	1,05	2,1
Rüböl	0,94	1,25	1,15	1,35	1,1	1,2	2,4
Destill. Wasser. . . .	1,0	1,8	1,9	1,1	1,5	1,6	3,2
Gesättigte NaCl-Lösung .	1,145	1,9	1,9	1,8	1,9	1,9	3,6
» K_2CO_3-Lösung.	1,385	3,3	2,8	3,65	2,55	3,75	7,5

In der folgenden Tabelle nun haben wir die Flüssigkeiten ihrer Viskosität nach geordnet.

Terpentinöl	0,001865
Wasser	0,010241
Alkohol	0,01482
Gesättigte NaCl-Lösung	?
Gesättigte K_2CO_3 Lösung	?
Olivenöl	?
Rüböl	1,69

Die fehlenden Viskösitäten haben wir in der uns zugängigen Litteratur nicht finden können; wir haben ihnen den Platz in der Reihe gegeben, wo er unserer Meinung nach ist.



Die Reihenfolge der Flüssigkeiten, wenn wir sie nach ihrer Auswurfsmenge ordnen, ist nun

Olivenöl	2,1
Rüböl	2,4
Destil. Wasser	3,2
Gesättigte NaCl-Lösung	3,6
Alkohol 95 %	4,1
Terpentinöl	6,0
Gesättigte K_2CO_3-Lösung	7,5

Wie wir sehen, stehen diese Zahlen nicht in direkter Beziehung zu spezifischem Gewicht und Viskosität, trotzdem scheinen beide einen gewissen Einfluss auf sie haben.

Immerhin zeigt dieser Versuch, dass die Leistung des Apparates ganz bedeutend ist, wenn wir uns vergegenwärtigen, dass wir z. B. von dem therapeutisch verwandten Terpentinöl bei viertelstündiger Benutzung 90 gr. versprühen können.

Betrachten wir jetzt das Verhalten der zerstäubten Flüssigkeit ausserhalb des Apparates. Wir möchten für die Gesamtheit der versprühten Tröpfchen, der mitgerissenen Dampfteilchen und kondensierten Wassertröpfchen den Terminus technicus « Inhalationsstrom » vorschlagen, Von diesem « Inhalationsstrom » wäre zu prüfen.

1. Die Temperatur;
2. Die Verteilung im Raum;
3. Die Zerstäubungsgrösse.

Die Faktoren, die auf die Bildung und den Weg des Inhalationsstromes einwirken, sind nun sehr mannigfaltige. Der Dampfstrom reisst zunächst aus dem Röhrchen B einzelne Tröpfchen der Flüssigkeit mit fort und diese erhalten so eine gewisse lebendige Kraft; nach der Formel $\frac{m\ v_2}{2}$ ist diese proportional ihrem Gewicht, also ihrer Grösse und ihrem spezifischen Gewicht, und dem Quadrate ihrer Anfangsgeschwindigkeit; letztere ist abhängig vom Dampfdruck im Kessel. Andererseits beschreiben die Tröpfchen aber auch nicht eine reine ballistische Kurve, denn jetzt beginnt ja die Kondensation des Dampfes, die Tröpfchen fliessen teilweise zusammen, die grösseren überwinden den Luftwiederstand leichter als die kleineren und so entstehen die mannigfaltigsten Kurven. Die mehr oder minder schnelle Kondensation des Dampfes hängt aber wiederum ab von der relativen Feuchtigkeit und der Temperatur der Luft. Endlich ist auch

auf alle diese Verhältnisse der Barometerdruck von gewissem Einfluss.

Von therapeutischer Wichtigkeit ist, wie wir später sehen werden, die Temperatur des Inhalationsstromes. Gerade ein kalter Inhalationsstrom wirkt ausserordentlich reizend auf die erkrankten Atmungsorgane, ebenso kann ein zu heisser schädlich wirken. Wir massen die Temperatur mehrmals und erhielten sie an der Mündung 50° Celsius, auf eine Entfernung von 5 centim. 40°, in 25 centim. Entfernung noch 30° Celsius.

Bei der Prüfung der Verteilung im Raume des Inhalationsstromes zeigte sich zunächst, dass er sehr leicht ablenkbar war. Schon der Luftzug, den eine durch das Zimmer gehende Person verursachte, bewirkte grosse Aenderungen.

Unsere Aufgabe war nun, die Grenzen des Inhalationsstromes im Raum irgendwie zu fixieren, also am besten, sie aufzuzeichnen. Der Versuch, den wir machten, den Inhalationsstrom an aufgestellten Fliesspapierwänden sich selbst aufzeichnen zu lassen, misslang; es zeigte sich dass schon der kleinste Widerstand eines festen Körpers den Strom vollkommen ablenkte. Wir mussten also einen Körper suchen, der dem Strom guten Durchgang gestattete, dabei jedoch seine Gestalt aufzeichnen liess. Diese fanden wir schliesslich in feinem Schleiergewebe, das straff aufgespannt wurde; wie wir beobachten konnten, ging hier der Strom ohne jede Störung durch die Maschen. Wir ordneten dann die Versuche folgendermassen an. Möglichst dünne weisse Schleier wurden auf Holzrahmen aufgespannt. Eine gleichmässige Spannung erreichten wir dadurch dass wir durch die Maschen am Rand Fäden zogen und diese anspannten. Als Substanz zum Versprühen verwendeten wir anfangs verschiedene Farbstoffe, doch zeigte sich hierbei der Fehler, dass wir feinere Schattierungen in dem Grad der Versprühung nicht bemerken konnten. Wir liessen deshalb Silbernitratlösung versprühen und setzten die Rahmen dann dem direkten Sonnenlichte aus. In diesem zersetzte sich dann die Silbernitratlösung und das freigewordene Ag färbte die besprühten Stellen tiefschwarz. Wir erhielten so sehr deutliche « Photographien » von dem Inhalationsstrom. Wir wandten eine 2 °/₀ Silbernitratlösung an, eine Verdünnung, bei der wir gerade noch ohne Atembeschwerden arbeiten konnten. Die Rahmen wurden in abgemessenen Entfernungen vertikal aufgestellt, ebenso mehrere horizontal oberhalb und unterhalb der Strahlrichtung. Natürlich wurde bei jedem Versuch immer nur ein Rahmen angewandt. Es war dabei recht gut sichtbar, wie der Strahl nicht etwa abprallte, sondern ganz gleichmässig durch die Schleiermaschen hindurchging. Wir liessen den Apparat in Tätigkeit, bis er sich auf 100 mm. Quecksilber-



druck eingestellt hatte. Während dieser Zeit wurde der Strom durch eine vorgehaltene Schale abgelenkt. Alsdann wurde zum Versuche die Schale für genau 1 Sekunde entfernt und wieder vorgehalten, sodass die Rahmen gerade eine Sekunde dem Strahl ausgesetzt waren. Es wurden dann die vertikal stehenden Rahmen sofort umgelegt, um ein Herablaufen zu verhindern, und dem direkten Sonnenlicht ausgesetzt. In der heissen Sommersonne verdunstete das Wasser der konzentrierten Lösung fast sofort, sodass wohl auch ein Weitersaugen verhindert wurde. Wir erhielten so schon nach kurzer Zeit sehr schöne Horizontal- uud Vertikalschnitte durch den Inhalationsstrom. Bemerkt sei noch, dass wir den Rahmen, der 75 cm. entfernt war, dem Strahl etwas länger als eine Sekunde aussetzen mussten, da wir nach einer Sekunde noch keine messbare Schwärzung erhielten. Wie weit die Verbreitung der Tröpfchen reichte, ergab sich schon daraus, dass kurze Zeit, nachdem der Apparat in Tätigkeit war, in den entferntesten Ecken des 108 cm. grossen Zimmers ein starker Hustenreiz fühlbar war. Bei den vertikalen Schnitten erhielten wir bis zu 25 cm. Entfernung fast kreisförmige Schnitte, von da ab mehr ovale. Die Schwärzung war am intensivsten in der Mitte und nahm nach dem Rand zu ab, nach oben schneller als nach unten. Bei einem horizontalen Schnitt, den wir 4 cm. oberhalb der Mündung legten, erhielten wir keine Schwärzung. Der Schnitt in der Höhe der Mündung verbreiterte sich, bis er auf eine Entfernung von 23 cm. eine grösste Breite von 9 cm. erhielt, um sich dann wieder zu verschmälern und bei 62 cm. zu verschwinden. Der Schnitt 25 cm. unterhalb der Mündung begann bei 49 cm. und verbreiterte sich, bis er auf 75 cm. Entfernung eine Breite von 29 cm. erreichte.

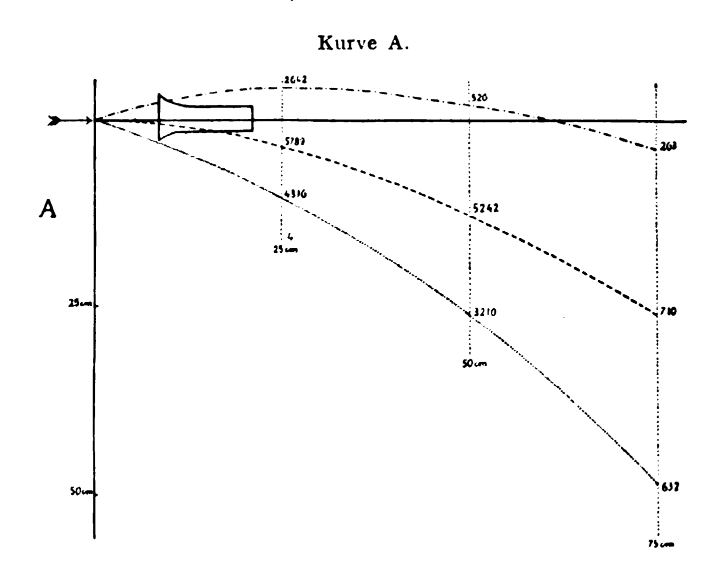
In der folgenden Tabelle haben wir den grössten vertikalen Durchmesser, den grössten horizontalen Durchmesser sowie die Höhe des oberen und unteren Randes des vertikalen Schnitte in den Entfernungen 25 cm., 50 cm., 75 cm. aufgezeichnet. Bei letzteren beiden Massen denken wir uns durch die Mündung des Inhalationsapparates eine Ebene gelegt. Die Erhebung über diese Ebene ist als positiv, die Senkung als negativ bezeichnet. Die grösste Breite lag bei allen Schnitten etwas unter der Mitte, auf 50 cm. Entfernung 1 1/2 cm. und auf 50 cm. Entfernung 3 cm. unter der Mitte

TABELLE III.

ENTFERNUNG	GRÖSSTER DURCHMESSER vertikal	GRÖSSTER DURCHMESSER horizontal	OBERER RAND DER SCHNITTE	UNTERER RAND DER SCHNITTE
25 cm.	14,9	14,1	+ 3,9	— 11,0
50 cm.	27,1	18,0	+ 1,3	— 25,8
75 cm.	45,5	29,3	— 4,1	— 49,6

Etwas deutlicher noch sind nun die Verhältnisse auf der beigegebenen Kurve A zu ersehen, die nach den gewonnenen Schnitten gezeichnet ist. In ihr bezeichnen die fein gestrichelte und die durch Punkt und Striche markierte Linie den oberen und unteren Rand der Kurve, die unterbrochene Linie die Mittellinie des Flüssigkeitsstrahles. Durch die Mündung des Inhalationsapparates ist ein Koordinatensystem gelegt; die Stellen der Schnitte auf 25, 50 und 75 cm. Entfernung sind durch punktierte Linien bezeichnet. Aus der Kurve ist ersichtlich, wie der untere Rand des Kegels schnell fällt und auf 75 cm. Entfernung schon um 50 cm. gesunken ist. Der obere Rand erhebt sich zwar anfangs etwas, sinkt aber dann auch bald ab. Die ausgezogenen Linien bedeuten den später zu besprechenden Glaszylinder.

Kurve A.



Wir kamen nun dazu, die Zahl der Tröpfchen, die auf einen bestimmten Raum niederfallen, zu prüfen. Natürlich muss man hier das Mikroskop zu Hülfe nehmen. Direkt auf einem Objektträger sie aufzufangen ging nicht gut an, da sie ja sofort auseinander laufen. Die bisherigen Untersucher

hatten sie meist auf Objektträgern aufgefangen, die mit Lack überzogen waren; auch solche, die mit Methylenblau oder Eosin überzogen und nach Nakaniski präpariert worden waren und auf denen sich die niederfallenden Tröpfchen als weisse Kreise markierten, waren angewandt worden (9). Wir versuchten es mit einer einfachen Methode, indem wir die Objektträger nur mit einem Hauch von Vaselin. americ. überzogen. Wenn wir dann die Objektträger sofort nach dem Aufsprühen unter einem nebenstehendem Mikroskop untersuchten, so konnten wir die einzelnen Tröpfchen sehr gut unterscheiden und zählen. Schon nach kurzer Zeit allerdings flossen die Tröpfchen auseinander oder die kleinsten verdunsteten und es blieb nur ein Krystall zurück, ein Missstand, der uns besonders bei der späteren Messung der Tröpfchen recht störte. Um kein Tröpfchen oder keinen Krystall zu übersehen, verwandten wir nicht wie EMMERICH (9) Kochsalzlösung, sondern eine verdünnte Kalium hypermanganicumlösung. Wir massen die Zahl der Tröpfchen in den Entfernungen 25 cm., 50 cm. und 75 cm. und zwar jedesmal in der Mitte, am oberen und unteren Rande des Kegels. Näher als 25 cm. an den Apparat heranzugehen war uns nicht möglich, da die Tröpfchen sonst regelmässig ineinander flossen und keine Lokalisation im Kegel mehr möglich war. Der Versuch wurde nun folgendermassen angestellt. Der Apparat wurde wieder so lange in Tätigkeit belassen, bis er sich auf 100 mm. Quecksilber eingestellt hatte. Alsdann wurde der Strahl wie oben durch eine Schale abgelenkt und der präparierte Objektträger auf seinen durch die Kurve vorher bestimmten Platz gebracht und zwar senkrecht zur Richtung des Strahles. Nunmehr wurde die Schale für eine Sekunde entfernt, wieder vorgehalten und der Objektträger unter das Mikroskop gebracht. Wir zählten jedesmal die Tröpfchen, die auf einen Kreis vom Halbmesser 1,1 mm. in einer Sekunde niederfielen und zwar zählten wir jedesmal 5 Kreise aus und berechneten dann die Durchschnittszahl; die Tabellen zeigen ausserdem noch die Zahl der Tröpfchen auf 1 Quadratzentimeter berechnet.

Wie erwähnt, mussten wir uns ein paar mal auch damit begnügen, Krystalle zu zählen, da die Tröpfchen zu schnell verdunsteten.

TABELLE IV. — 25 cm. Entfernung.

ORT DER MESSUNG	ZAHL DER TRÖPFCHEN AUF KREIS mit 1,1 mm. Radius					DURCHSCHNITT	AUF 1 Qcm.
Oberer Rand	118	99	87	104	94	100,4	2642
Mitte	247	201	218	233	221	220	5789
Unterer Rand	175	114	163	198	180	164	4316

TABELLE V. — 5o cm. Entfernung.

Oberer Rand . .	10	21	16	36	24	20	526
Mitte.	210	183	195	232	174	199	5242
Unterer Rand . .	110	128	139	121	146	123	3210

TABELLE VI. — 75 cm. Entfernung.

Oberer Rand . .	10	7	13	9	16	11	263
Mitte.	31	22	18	40	23	27	710
Unterer Rand . .	21	25	30	15	29	24	632

Wir haben also für alle Orte ziemlich konstante Zahlen bekommen. Am grössten fanden wir die Zahl der Tröpfchen in 25 cm. Entfernung in der Mittellinie des Kegels mit 5789; die absolut grösste war 247 auf einen Kreis vom Halbmesser 1,1, also 6500 auf 1 Quadratzentimeter. Auf 50 cm. hatte sie in der Mittellinie nur wenig abgenommen, nämlich 5242; während sie auf 75 cm. Entfernung nur noch 710 betrug. Am unteren Rand entspricht die Zahl der Tröpfchen ungefähr der in der Mitte, sie beträgt auf 25 cm. Entfernung 4316, sinkt auf 50 cm. Entfernung nur relativ wenig, um dann ebenfalls plötzlich abzufallen. Am oberen Rand dagegen sind es schon auf 25 cm. Entfernung nur 2642, auf 50 cm. gar nur noch 526 Tröpfchen. Wie wir sehen, ist also der untere Teil der bei weitem reichere an Tröpfchen. Viel interessanter wird das Bild nun noch, wenn wir auch die Grösse der einzelnen Tröpfchen mit in Betracht ziehen. Wir massen die Grösse, genau wie oben die Zahl, nur dass wir jetzt ein mit Vaselin überzogenes Objektmikrometer verwandten. Die kleinsten Tröpfchen, die wir fanden, waren solche von 0,005 mm. Durchmesser. Was nun die Beziehung der Grösse der Tröpfchen zum Orte angeht, so hatten in Entfernung von 25 cm. in der Mitte die grössere Anzahl der Tröpfchen einen Durchmesser von 0,01 mm., nur wenige erreichten eine Grösse von 0,1 mm. Am unteren Rande waren auf allen Entfernungen mehr grosse Tröpfchen. Auf 50 cm. Entfernung in der Mitte hatten sich die grossen Tröpfchen schon etwas vermehrt und auf 75 centim. Entfernung fanden wir fast nur noch grosse Tröpfchen. Der Grund hierfür ist nicht ohne weiteres anzugeben. Einmal überwinden ja, wie wir oben gesehen haben, die grösseren Tröpfchen den Luftwiderstand leichter und fliegen infolgedessen weiter; andrerseits ist aber für jedes Tröpfchen, das sich schneller senkt als die anderen, wieder die Möglichkeit gegeben, mit anderen zusammenzutreffen und sich so zu vergrössern.

Wenden wir uns nun zur kritischen Betrachtung unserer Ergebnisse und betrachten Kurve A. Auf ihr ist noch der Glaszylinder eingezeichnet, der jedem Inhalationsapparat beigegeben ist und durch den meistens inhaliert wird. Es ist dies ein za. 12 cm. langer und 3 cm. im Durchmesser haltender, nach vorn ausgebuchteter Glaszylinder. Wie wir aus fig. 2 ersehen, geht uns bei der üblichen Art zu inhalieren gerade die Mitte und der untere Teil des Inhalationsstromes verloren; das sind wie wir oben gesehen haben, gerade die stärksten Teile desselben. Abgesehen aber von dem Teil, der überhaupt neben dem Glaszylinder weggeht, trifft der Strom schief auf. Dies hat zur Folge, dass ein grosser Teil des Stromes an der Wand bleibt, sei es, dass der Dampf sich kondensiert, sei es, dass die Flüssigkeitströpfchen sich niederschlagen. Ausserdem kommt nun der Strom auch noch schräg in die Mundhöhle. Hier aber stellen sich ihm noch grössere Hindernisse in den Weg, wenn auch durch Vorstrecken der Zunge, wie es ja nötig ist, die Mundhöhle etwas erweitert und die Epiglottis nach vorn gezogen ist. Denn der Inhalationsstrom muss hier durch einen engen Spalt, dessen Wände feucht sind. Ausserdem hat er den Winkel zwischen Pharynx und Mundhöhle zu überwinden, muss um die Epiglottis herum und kommt dann erst in die Trachea. Trifft er hierzu auch noch schief in die Mundhöhle auf, so geht allzu viel verloren.

Wir stellten uns nun die Aufgabe, dies abzustellen. Das einfachste wäre ja, wenn wir den Apparat etwas höher als den Mund des Inhalierenden stellten und dieser entweder mit einem schief nach oben gehaltenen Trichter oder mit ganz rückwärts gebeugten Kopf inhalierte. In ersterem Falle hätten wir den Nachteil gehabt, dass wir einmal Kondenswasser in den Mund laufen bekämen und dass der Strahl auch hier wieder schräg von oben in den Mund käme. Im zweiten Falle wäre die Haltung dem Inhalierenden auf die Dauer wohl zu anstrengend. Wir bemühten uns deshalb, die Kurve zu ändern und zwar indem wir den horizontalen Teil des BERGSON'schen Röhrchens A gegen den vertikalen Teil um 15° nach oben bogen. cf. Fig. 3. Wir machten mit diesen Röhrchen dieselbe Versuchsreihe mit Schleiern und Silbernitrat wie oben und erhielten so die der Tabelle III oben genau entsprechende Tabelle VII. + und — sind auch hier wie oben zu lesen.

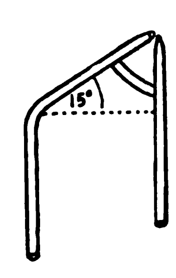


Fig. 3.

TABELLE VII.

ENTFERNUNG	GRÖSSTER DURCHMESSER vertikal	GRÖSSTER DURCHMESSER horizontal	OBERER RAND DER SCHNITTE	UNTERER RAND DER SCHNITTE
25 cm.	16,3	15,9	+ 8,5	— 7,8
50 cm.	29,8	21,4	+ 7,3	— 22,5
75 cm.	43,5	30,1	— 0,3	— 43,8

Die erhaltenen Schnitte entsprachen den oben erhaltenen, auch hier waren die Schnitte bis auf 25 cm. Entfernung fast kreisförmig, die weiter entfernten mehr oval, ebenso war auch hier die Schwärzung nach unten intensiver als nach oben. Entsprechend Kurve A zeichneten wir dann Kurve B, die Bezeichnungen sind hier genau wie in Kurve A. Wie wir

Kurve B.

sehen, bleibt der Durchmesser des Kegels fast genau derselbe. Derselbe steigt aber anfangs ganz bedeutend höher an, um später ähnlich wie in Kurve A abzufallen. Halten wir nun unseren Trichter so, wie es aus Zeichnung B ersichtlich ist, nämlich mit seiner unteren Wand in die Höhe der Mündung des Inhalationsapparates, so sind die Verhältnisse sehr günstig. Der Kegel wird fast ganz von dem Trichter aufgefangen und kommt fast horizontal in die Mundhöhle, gerade um etwas abfallend, sodass er sich der Gestaltung der Mundhöhle denkbar gut anpasst. Vielleicht würde es besser sein, den Winkel noch ein wenig kleiner, z. B. 10 %, zu wählen, doch ist dies eine Frage, die wir ruhig der Praxis

überlassen können. Jedenfalls glauben wir erwiesen zu haben, dass die Biegung der Röhrchen und alsdann etwas tiefere Stellung des Apparates ganz bedeutend günstigere Verhältnisse schafft. Eine andere Frage ist es nun noch, ob es überhaupt zweckmässig ist, durch einen Glastrichter zu inhalieren. Diese Frage ist zu verneinen.

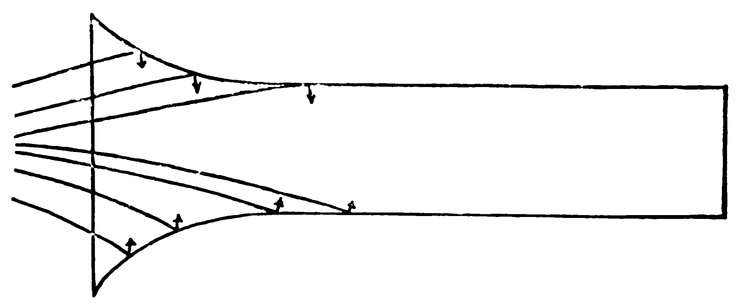


Fig. 2.

Wie wir schon gesagt haben, prallt ein grosser Teil des Stosses an der Wandung des Trichters an, auch bei der günstigsten Stellung des Trichters ist das nicht zu vermeiden. Diese Dämpfe und Tröpfchen werden aber nun nicht etwa, wie man wohl bei Einführung des Trichters glaubte, zurückgeworfen, sondern sie schlagen sich nieder und erzeugen nur Kondenswasser. Wir raten deshalb von Benutzung des Trichters dringend ab.

Von gewissem Interesse ist es, dass schon WAGNER (10) praktisch gefunden hatte, dass sich der Stahl des Apparates sehr bald senkt und deshalb tieferes Sitzen vorzuziehen ist, ebenso, dass auch der Trichter schädlich ist.

Wir hätten nun damit die Leistungen unseres Apparates nach allen Seiten hin geprüft und kämen nun dazu, dieselben mit denen anderer Systeme zu vergleichen. Natürlich können wir das nur mit denen tun, über deren Leistungen wir genauere Angaben haben, was nicht allzuviele sind, wie wir bereits oben gesagt haben. Wir sehen dabei natürlich von den Apparaten zur Inhalation von Pulvern und von den verschiedenen Inhalationsmasken ab.

Seit der allgemeinen Einführung der Inhalationstherapie in die Praxis kann man zwei Arten von Apparaten unterscheiden; diejenigen, die, wie BERGSON angegeben hat, mittelst comprimierter Luft die Zerstäubung vornehmen und die, wie der besprochene SIEGLE'sche, dazu Dampf verwenden. Eine Kombination von beiden stellt der JAHR'sche dar,

der ebenso mit Dampf wie mit komprimierter Luft betrieben werden kann. Ein besonderer Vorzug von ihm soll sein, dass der Inhalationsstrom auf eine bestimmte Temperatur erwärmt werden kann. Da sich diese Angabe noch bei anderen Systemen findet, so will ich sie hier gleich besprechen.

Wir fanden bei unserem einfachen Apparate die Temperatur 3 cm. von der Mündung ungefähr 44° Celsius, was doch wohl genügen dürfte; auch LAZARUS (6) gibt an, dass sie sogar im Munde noch 40—45° betragen könne, es ist also wohl eine besondere Anwärmung bei Apparaten, die mit Dampf arbeiten, nicht nötig, trotzdem empfiehlt BULLING (5) in seiner neusten Veröffentlichung dies als besonderen Vorteil seines Systems und gibt an, dass er eine Temperatur von 45° Celsius bei anderen Systemen nie habe erreichen können. Der JAHR'sche Apparat wird wohl auch heutzutage wenig mehr angewandt; sein Hauptnachteil ist, dass er für den Hausgebrauch zu kompliziert ist. Ueber den CLAR'schen Apparat konnte ich mit Ausnahme der später zu besprechenden Arbeit von EMMERICH keine Angabe in der Literatur finden, derselbe wird nach dem BERGSON'schen System mit komprimierter Luft getrieben. Dasselbe ist bei dem REITZ'schen (7) der Fall; derselbe besitzt eine besonders konstruierte Düse, bei der die medikamentöse Flüssigkeit durch seine Spalten aus einem Gefäss heraustropft und sodann auf Zerstäubungsschlitze trifft, aus denen unter hohem Drucke die Pressluft herauskommt. Dieser Apparat, der in kleinen Zimmern benutzt werden sollte, hat recht gute Erfolge, ist aber in den letzten Jahren wohl durch die Systeme von WASSMUTH und BULLING überholt worden. Diese beiden Systeme haben sich sehr schnell verbreitet, vor allem, da sie auch sehr gross zu « Gesellschafts-Inhalationen » konstruiert und angewendet werden. Ueber ihre Erfolge sind mehrere Arbeiten erschienen, an die sich eine längere Polemik in N° 4, 5, 12, 13, 14 der Münchener medizinischen Wochenschrift anschloss, bis sich herausstelte, dass der verwandte WASSMUTH'sche Apparat nicht richtig funktioniert hatte.

Der WASSMUTH'sche Apparat presst die medikamentöse Lösung unter grossem Druck durch einen besonders konstruierten Zerstäuber senkrecht von oben auf eine horizontal unterhalb der Decke angebrachte Platte. Von hier aus dringen dann die Tröpfchen ins Zimmer; gleichzeitig wird für gute Ventilation gesorgt; er ist in einer Menge Kurorten in Gebrauch gekommen.

Der BULLING'sche zeichnet sich vor allem durch ausserordentlich geschickt konstruierte Düsen aus. Um die Zerstäubungsdüse selbst, die in einer Trommel angebracht ist, sind noch mehrere Düsen nur für Pressluft



angebracht. Die medikamentöse Flüssigkeit mischt sich in den Zerstäubungsdüsen auf sinnreiche Weise mit der Pressluft und tritt durch seine Spalten schon als feiner Nebel hervor, dieser wird nun noch einmal durch die aus den Luftdüsen hervorkommende Pressluft in kleinste Teilchen zerrissen.

Mit den letztgenannten Apparaten machte EMMERICH eine Anzahl von Versuchen. Was die Zahl der Tröpfchen angeht, so fand er bei dem BULLING'schen Apparate als günstigstes Resultat in einer Minute auf den Quadratzentimeter 11143 Tröpfchen, bei dem REITZ'schen Apparate in einem Inhalationsraum 3000 und in dem anderen 1600 Kochsalzkrystalle, bei dem CLAR'schen nur 1000 Krystalle (die beiden letztgenannten Apparate ergaben keine Tröpfchen, da dieselben vorher verdunsteten, ehe sie aufgefangen werden konnten). Der WASSMUTH'sche Apparate lieferte nach späteren Untersuchungen von EMMERICH und GERLACH (12) in der Minute und auf den Quadratzentimeter 14000 Tröpfchen. Vergleichen wir hiermit die mit dem SIEGLE'schen Apparat gewonnenen Zahlen, so ergibt sich überraschender Weise, dass die Zahl der Tröpfchen auf die Entfernungen bis 75 centim. dieselben noch übertrifft, denn wir erhielten hier ja bereits in der Sekunde 6500 Tröpfchen im günstigsten Fall auf den Quadratzentimeter. Hierbei ist aber natürlich zu bemerken, dass wir unsere Objektträger in die günstigste Lage in den Kegel brachten, während die anderen Versuche im Zimmer in grösserer Entfernung gemacht wurden.

Was nun die Grösse der Tröpfchen angeht. so fand EMMERICH, wenn er den BULLING'schen Apparat ohne Pressluftdüsen gehen liess, zahlreiche Tröpfchen mit einem Durchmesser von 0,06 mm. die grössten hatten einen Durchmesser von 0,1 mm. am zahlreichsten waren solche von 0,0006 mm. bis 0,012 mm. Wenn er jedoch den Apparat mit voller Kraft arbeiten liess, so fand er « nur sehr wenige Tröpfchen mit 0,06 mm. Durchmesser; viele hatten einen Durchmesser von 0,012 bis 0,018 mm.; und am zahlreichsten waren die kleinsten Tröpfchen von 0,0006 mm. bis zur Grenze des bei 500facher Vergrösserung sichtbaren. » Vergleichen wir hiermit unsere Resultate mit dem SIEGLE'schen Apparat, so können wir ebenfalls dessen Leistungen nicht als geringe bezeichnen. Denn wir hatten gefunden, dass der grösste Teil der Tröpfchen einen Duchmesser von 0,01 mm., die kleinsten von 0,005 mm., die grossen von 0,1 mm. hatten. Bei der Grösse der Tröpfchen des WASSMUTH'schen Apparates ist nur angegeben, dass sie meistens von der Grösse eines roten Blutkörperchens waren, viele noch kleiner, nur wenige darüber, also viel kleiner als die vom SIEGLE'schen Apparat gelieferten. Natürlich haben

diese grossen Apparate ihre ganz besonderen Vorzüge, wie der stundenlange, ungezwungene Aufenthalt in diesen Räumen, infolgedessen das Atmen ganz ohne jede Störung nnd natürlich vor sich geht, und vor allem die Kleinheit der in der Luft schwebenden Tröpfchen. Aber dem grössten Teile der Kranken wird es unmöglich sein, sich in solche Räume zu begeben, denn solche Apparate werden doch nur in grossen Städten und Kurorten aufgestellt, wohin sich der ärmere Teil der Bevölkerung nicht begeben kann, zudem ist ein grosser Teil der der Inhalationstherapie bedürftigen Kranken bettlägerig. Daher ist es dringend nötig, nebenbei auch noch kleinere Apparate zu haben. Nun haben sowohl WASSMUTH als BULLING solche konstruiert. Der BULLING'sche (5) ist wieder nach dem Prinzipe des SIEGLE'schen angelegt. Er besitzt eine einfache Düse und eine Vorrichtung, um die Temperatur des Inhalationsstromes nach Belieben ziemlich genau zu regulieren und zwar durch Luftzutritt zum Inhalationsstrom. Dass wir das Anwärmen des Inhalationsstromes nicht für nötig halten. haben wir schon oben erwähnt; warum aber dieser Apparat Vorrichtungen hat, um den Inhalationsstrom bis auf 20° Celsius abzukühlen, ist nicht recht einzusehen Derartige Inhalationen werden doch wohl kaum verwandt. Der kleinere WASSMUTH'sche Apparat ist sehr exakt gearbeitet, aber etwas kompliziert. Bei ihm ist das hervorstechendste, dass der Dampf noch einmal durch eine zweite Flamme überhitzt wird, ehe er in den Zerstäuber geht. Zu diesem Zwecke bildet das aus dem Dampfkessel kommende Rohr eine Schleife, die durch eine besondere Spiritusflamme erhitzt wird. Der überhitzte Dampf kommt dann in einem Zerstäuber mit der medikamentösen Flüssigkeit zusammen. Für den Hausgebrauch dürfte er wohl etwas teuer und kompliziert sein.

Einen originellen und dabei sehr einfachen Apparat hat neuerdings SÄNGER (15) angegeben. Hier saugt der aus dem Dampfkessel durch das BERGSON'sche Röhrchen kommende Dampf nicht medikamentöse Flüssigkeit, sondern nur die Dämpfe an, die über der erwärmten Flüssigkeit stehen. Mit demselben können infolgedessen nur leicht verdunstende Substanzen in gasförmigen Aggregatzustand inhaliert werden. Die Leistungen des Apparates sind wohl auch nicht allzu grosse. So gibt SÄNGER selbst an, dass der Apparat während 15—25 Minuten 2—3 c.c. Terpentinöl gebraucht. In Gegensatze hier zu hatten wir gefunden, dass der SIEGLE'sche Apparat in *einer* Minute 6 gr. = 6,89 c.c. Terpentinöl auswirft.

SÄNGER ging allerdings bei der Konstruktion seines Apparates von der Ansicht aus, dass dem Zwecke der Inhalation nur dann entsprochen

werde, wenn die Inhalationsflüssigkeit noch in zerstäubtem Zustande die erkrankte Schleimhaut erreiche.

Hiermit kommen wir zu der letzten noch zu behandelnden Frage, nämlich wie weit die Inhalationsflüssigkeiten merklich in die Luftwege eindringen. Dass staubförmige Körperchen in die Luftwege eindringen können, gilt schon seit langem als feststehende Tatsache. Etwas anderes ist es mit der Tröpfcheninhalation. Der Streit hierüber ist nicht erloschen, seitdem SALES-GIRON die Inhalationstherapie eingeführt hat. Und die Gründe dafür, dass diese Frage nicht leicht zu entscheiden ist, sind leicht einzusehen; denn es ist ausserordentlich schwer, beweisende Tierversuche für oder gegen den Nutzen der Inhalationstherapie anzustellen. Die Tiere atmen normaler Weise eben nicht durch den *Mund*, sondern nur durch die Nase und diese stellt auch noch dem Inhalationsstrom viel grössere Hindernisse in den Weg als die Nase des Menschen. Wenn wir aber den Tieren die Nase gewaltsam verschliessen und sie so zwingen, durch den Mund zu atmen, so wehren sie sich auf alle Weise und atmen forziert; wir erhalten so wieder ganz unnatürliche Verhältnisse. Versuche an Menschen sind ja auch gemacht worden, doch sind dieselben immer nur so weit kontrollierbar, als wir mit dem Kehlkopfspiegel sehen können bezw. bei Tracheotomierten, soweit als man von der Tracheotomiewunde aus in die Luftröhre gelangen kann. Die subjektiven Empfindungen, wie sie DEMARQUAI (16), WEDEMANN (17), WALDENBURG (1) erwähnen, müssen wir natürlich ausschalten. Schon 1861 gelang es übrigens ZDEKAUER (18) in St-Petersburg bei einem gestorbenen Lungenkranken, der kurz vor dem Tode Eisenchlorid inhaliert hatte, überall in Lungengewebe mehr Eisen nachzuweisen als normaler Weise darin enthalten ist und LEWIN (19) fand ganz ähnlich in der Flüssigkeit einer Kaverne freies Eisen. Der erste, dem es bein Tierversuchen gelang, Inhalationsflüssigkeit in der Lunge nachzuweisen, war DEMARQUAI. Er liess Kaninchen Eisenchloridlösung durch den gewaltsam geöffneten Mund einatmen, tötete die Tiere und konnte dann mittelst gelben Blutlaugensalzes eine Blaufärbung bis ins Lungenparenchym hinein nachweisen. Bei Hunden gelang der Versuch bis zu den Bronchien. Seine Hauptgegner waren PIÉTA-SANTA (20/21), der bei seinen Versuchen mit jungen Ziegen und Kaninchen keine Erfolge finden konnte, sowie FOURNIÉ (22) und BRIAU (23). Jedoch stellte sich bereits 1862 die Académie de médecine in Paris auf den Standpunkt DEMARQUAIS und erkannte das Eindringen der Tröpfchen bei den Inhalationen in das Lungengewebe an. WALDENBURG war der erste, der einen Apparat aus Glastrichtern, Röhren und Gummischläuchen konstruierte, um sich so ein

Abbild der Luftwege zu machen; derartige Versuche haben nach ihm noch mehrere, zuletzt Sänger (24) und Emmerich (9) angestellt. Waldenburg kam zu einem positiven Resultate, Sänger, der einen Siegle'schen Apparat benutzte, zu einem negativen. Emmerich, der sich allerdings des Bulling'schen Apparates bediente, erhielt sehr gute Resultate. Die letzten und wohl beweisenden Tierversuche jedoch stellte Emmerich (4) an. Er liess in den Bulling'schen Inhalationsraum zwei Hunde anketten und 1 Stunde lang 2 % Borsäurelösung versprühen. Die Hunde wurden dann plötzlich getötet, der Brustkorb geöffnet und die Lungenränder abgeschnitten. Wenn er nun die Lungenränder untersuchte, so war in ihren durch Flammenreaktion und Kurkumapapier Bor nachzuweisen. Den Einwand, dass die Hunde, wie es ja sicher geschieht, von der Borlösung verschluckt hätten und diese so auf dem Blutwege in die Lungen gekommen wäre, widerlegte er damit, dass er das Blut untersuchte und in ihm kein Bor fand; bedauerlicher Weise wurde es verabsäumt, auch den Mageninhalt zu untersuchen. Die Hunde hatten während des ganzen Versuches ruhig durch die Nase geatmet, also waren viel ungünstigere Verhältnisse als bei der Mundatmung des Menschen vorhanden gewesen. Um zu bestimmen, ob die bei Sooleinhalation in die Lungen kommenden Kochsalzquantitäten gering oder grösser sind, stellte er eine ganz ähnliche Versuchsreihe an; er fand, mit seinem ja allerdings vorzüglichen Apparat, dass innerhalb einer Stunde za. 4 c.c. 4prozentiger Soole in die feinsten Bronchien und Alveolen der Hundelunge gelangten. Bei dieser Gelegenheit macht übrigens Emmerich auch ganz richtig darauf aufmerksam, dass die kleinsten Tropfen des Bulling'schen Apparates nur 0,0006 mm. Durchmesser haben, während der eines kindlichen Alveolus 0,1 mm. beträgt. Wie wir sehen, stellt ein solcher also auch einem Tröpfchen aus unserem Apparate vom Durchmesser 0,01 mm. kein Hindernis entgegen, falls es nicht vorher aufgehalten wird.

Wenn wir diese Resultate natürlich auch nicht ohne weiteres auf den Siegle'schen Inhalationsapparat übertragen können, so können wir doch daraus den theoretischen Schluss ziehen, dass bei Tröpfcheninhalation des Eindringen des Inhalationsstromes in die feineren Lungenpartieen möglich ist. Da, wie wir gesehen haben, die Leistungen des Siegle'schen Apparates gar nicht so schlechte sind, die Emmerich'schen Versuche aber unter besonders ungünstigen Verhaltnissen (Nase des Hundes) noch gute Resultate gaben, so glauben wir hieraus den Schluss ziehen zu können, dass auch bei dem Siegle'schen Apparat der Inhalationsstrom in die feineren Lungenpartieen eindringt. Es wäre hier zum Schlusse nun noch



eine Frage zu erörtern. SÄNGER (24) macht auf folgendes aufmerksam. Wahrscheinlich vereinigt sich bereits ein grosser Teil des Inhalationsstromes im hinteren Teil des Rachens und gerät durch Herabtropfen in den Kehlkopf. Ein weiterer Teil durch das sogenannte « Sich verschlucken », das nach SÄNGER regelmässig beim Inhalieren auftreten soll. Den Einwand, dass beim Herabtropfen in den Kehlkopf doch ein fortwährender starker Hustenreiz stattfinden müsse, begegnet SÄNGER damit, dass der Kehlkopf schliesslich ermüde, was doch recht unwahrscheinlich ist. Das jedes Mal beim Inhalieren ein « Sich verschlucken » stattfinde, müssen wir aber entschieden bestreiten, hiergegen sprechen doch alle praktischen Erfahrungen Dass auch durch Diffusion ein Teil der medikamentösen Flüssigkeit in die tieferen Lungenteile komme, ist nicht wohl zu bestreiten; EMMERICH konnte dies teilweise direkt mit dem Kehlkopfspiegel beobachten, indem er Methylenblau inhalieren liess. Der übrige Teil des Stromes wird nun seiner Meinung nach, die er auch durch Experimente mit Glasröhren u. s. w. zu stützen suchte, auch bald zu Tröpfchen niedergeschlagen und dann noch durch die Inspirationskraft ein Stück fortgezogen. Es ist aber gar nicht so wichtig, *wie* die medikamentöse Flüssigkeit in die Bronchien und Alveolen kommt; denn der Zweck, der mit der Inhalation zerstäubter Flüssigkeit verbunden wird, ist doch nicht allein, wie er sagt, « eine möglichst feine und gleichmässige Verteilung des Mittels auf der erkrankten Schleimhaut, » sondern vor allem ist es wichtig, dass überhaupt eine Berieselung der Schleimhaut stattfindet und dass der Arzt dadurch in die Lage versetzt wird, diese erkrankten Schleimhäute lokal zu behandeln und, das glauben wir, ist mit den kleinen Inhalationsapparaten sehr wohl möglich. Natürlich liegt es uns fern, die vielen Fehler des kleinen SIEGLE'schen Apparates übergehen zu wollen. Hierher gehört hauptsächlich, dass das Sicherheitsventil trotz aller Verbesserungen immer noch sehr oft einrostet und dann die Gefahr einer Explosion eintritt, vor allem wenn sich noch die BERGSON'schen Röhrchen verlegen. Ferner ist es ein Unding, dass ein derartiger Apparat, der doch viel am Krankenbett gebraucht wird und an dem eine offene Flamme brennt, seinen Schwerpunkt ganz weit oben und dazu einen sehr unsicheren Fuss besitzt, sodass ein leichter Stoss genügt, um ihn unzuwerfen, wodurch gerade am Krankenbett recht unangenehme Folgen eintreten können. Auch müsste der Apparat alles in allem etwas solider konstruiert sein, um nicht fortwährend Defekte darzubieten. Endlich wäre durch eine bessere Spirituslampe die Leistung wohl noch zu steigern.

Es hat sich also folgendes ergeben :

1. Der alte SIEGLE'sche Inhalationsapparat ist ein guter, brauchbarer Apparat, insbesondere

a) genügt bei weitem die Zahl der Tröpfchen, die er liefert,

b) ist auch die durchschnittliche Grösse der Tröpfchen nicht ungünstig zu bezeichnen.

2. Wir schlagen folgende Verbesserungen vor :

a) der Apparat ist mit einem gut funktionierenden Sicherheitsventil, einem massiven, schweren Fusse und einer gut und gleichmässig brennenden, eine Stellschraube besitzenden Spirituslampe zu versehen.

b) Der Glastrichter ist zu verwerfen; an seine Stelle wäre dem Apparat eine wasserdichte Schürze und ein Schutz für die Augen (Automobilbrille?) beizugeben.

c) Der horizontale Schenkel der Bergsonschen Röhrchen ist um 15° nach oben zu biegen und dann die Mündung in die Höhe des Mundes des Kranken zu stellen, der sich dem Apparat möglichst nähert.

Es dürfte nun an der Praxis liegen, diese theoretisch gewonnenen Schlüsse zu verwerten.

Zum Schlusse ist es mir noch eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer. Herrn Professor Dr KIONKA, für die Anregung zu dieser Arbeit und für das Interesse, das er ihrem Fortschreiten stets entgegengebracht hat, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. WALDENBURG : *Die lokale Behandlung der Krankheiten der Atmnngsorgane.*
2. MARCUSE : *Kannten die Alten Inhalationen?* Berl. klin. Wochenschr., 1902, p. 597.
3. KAPPELER : *Anaesthetica*, in « Deutsche Chirurgie, herausgegeben von BILLROTH und LUECKE », Lieferung 20. Stuttgart, 1880.
4. EMMERICH : *Kann in Inhalationen bei richtigem Betriebe eine grössere Menge der zerstäubten Flüssigkeit in die Lungen gelangen?* Münch. med Wochenschr., 1902, p. 1610.
5. BULLING : *Inhalationsverfahren.* München, 1903.
6. LAZARUS : In EULENBURG und SAMUEL's Lehrbuch der allgem. Therapie, Bd. II.
7. LAZARUS : In EULENBURG's encyclopäd. Jahrbüchern, Bd. XI, Neue Folge, 2. Jahrg.
8. A. SCHEIDT : In PENZOLDT und STINTZING's Lehrbuch der allgem. Therapie, III.



9. EMMERICH : *Vergleichende Untersuchungen über die Leistungen verschiedener Inhalationsapparate.* Münch. med. Wochenschr., 1901, p. 1050.

10. WAGNER : *Ueber Inhalationen.* Thür. Saisonnachrichten, 1890, N° 13.

11. JAHR : *Ein neuer Inhalationsapparat.* Therap. Monatshefte, 1890. N° 7.

12. BULLING : *Ein neuer Zerstäubungsapparat.* Münch. med., Wochenschr., 1901, p. 1049.

13. WASSMUTH : *Vergleichende Untersuchungen über die Leistungen verschiedener Inhalationssysteme.* ebenda. p. 1353.

14. EMMERICH und GERLACH : *Die Leistung des* WASSMUTH'schen *Inhalationsapparates,* ebenda, p. 2104.

15. SÄNGER : *Zur Verwandlunng von Arzeneimitteln in gasförmigen Aggregatzustande.* Therap. Monatshefte, Jan. 1903.

16. DAMARQUAI : *Mémoire sur la pénétration dans les voies aériennes des liquides pulverisées.* Bulletin de l'Académie, 1861.

17. WEDEMANN : *Inhalation medic. Flüssigkeit.* Würzb. med. Zeitschrift, 1863.

18. ZDEKAUER : *Zur Therapie der Lungenblutung.* Wiener medic. Zeitschrift, 1861, N° 30-31.

19. LEWIN : *Die Inhalationstherapie in Krankheiten der Respirationsorgane.* II. Aufl., Berlin, 1865.

20. PIÉTA-SANTA : *Sur la pulvérisation.* L'Union Médicale, 1861, N° 43, 44, 59.

21. PIÉTA-SANTA : *De la pulvériation aux Eaux-Bonnes.* Gazette médic. de Paris, 1861, N° 41, 42, 43.

22. FOURNIÉ : *De la pénétration des corps pulverisés.* L'union médicale, 1861, T. XI, p. 582 u. 598.

23. BRIAU : Gazette hehdomadaire, 1861, N° 14 u. 15.

24. SÄNGER : *Ueber die Inhalation zerstäubter Flüssigkeit.* Münch. medizin Wochenschr., 1901, p. 831.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT ZU HALLE A. S.

Zur Pharmakologie der ätherischen Oele

VON

Dr MED. RICHARD MATZEL,
Assistent am physiol. Institut der Universität.

In den letzten Jahrzehnten hat die chemische Forschung (WALLACH, SEMMLER u. a.) sich sehr eingehend mit den ätherischen Oelen, nämlich den Terpenen und ihren Abkömmlingen beschäftigt, und nicht nur eine grosse Zahl von Körpern dieser Klasse hergestellt, sondern auch in ihrem chemischen Bau und ihren Eigenschaften erforscht. Um so weniger wusste man dagegen noch bis vor kurzem über ihre physiologische Wirkung und ihr Schicksal im Tierkörper; eigentlich erst in den letzten Jahren haben einige Autoren dieses Gebiet eingehender durchforscht. Bahnbrechend in dieser Richtung war die Arbeit von SCHMIEDEBERG und MEYER (1) welche zeigten, dass der Kampher den tierischen Körper an Glukuronsäure gepart als Kamphoglukuronsäure verlässt. In der Folgezeit lernte man dann noch unendlich viele Körper kennen, die aus dem tierischen Organismus als geparte Verbindungen ausgeschieden werden. Die hydroaromatischen ätherischen Oele werden überwiegend als geparte Glukuronsäuren entfernt, und zwar erfahren die hydroxylhaltigen im allgemeinen keine Veränderung ihres Kernes, wie z. B. Menthol, Borneol, Sabinol u. a , während die als Terpene bezeichneten sauerstoffreien Verbindungen wie Pinen, Camphen, Phellandren, Sabinen, — sowie die Ketone wie

(1) SCHMIEDEBERG und MEYER : Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. III, 1879, S. 422—450.

z. B. Kampher, Fenchon, Pulegon, Carvon — durch Oxydation und Bildung einer Hydroxylgruppe in eine parungsfähige Form übergeführt werden, was beim Thujon nicht durch Oxydation sondern durch Hydratation erreicht wird. In reiner Form, sei es als krystallisiertes Salz oder als freie Säure, hat man von den ätherischen Oelen bisher nur die Campho- (SCHMIEDEBERG und MEYER s. o.) Borneol- Menthol- [E. FROMM und P. CLEMENS (1)] Thujonhydrat- [H. HILDEBRANDT (2)] und die Camphenglykolmonoglukuronsäure erhalten [E. FROMM und H. HILDEBRANDT und P. CLEMENS (3)].

Ein besonderes Interesse haben neuerdings die als Terpineole bezeichneten Verbindungen gewonnen, weil es W. H. PERKIN, jun. (4) gelungen ist, zwei derselben, welche bereits aus dem Pinen bez. Terpinhydrat chemisch rein gewonnen waren, synthetisch darzustellen und ihre Konstitution zu bestätigen [K. STEPHAN und J. HELLE (5)]. Bei meinen Versuchen mit dem beiden Terpineolen vom Schmelzpunkt 32° und 35° C, die ich der Liberalität der Firma SCHIMMEL & C° in Miltitz bei Leipzig verdanke, wurde besonders darauf geachtet, ob die beiden Isomeren in ihrem physiologischen Verhalten und bezüglich ihres Schicksals im Tierkörper wesentliche Unterschiede boten.

Beim längeren Stehen der schön krystallisierten Körper war zu beobachten, dass das Terpineol 35° sich zu verflüssigen beginnt, während Terpineol 32° Neigung hat zu sublimieren Die beiden Isomeren sind durch einen verschiedenartigen Geruch ausgezeichnet, der bei Terpineol 35° ein fliederähnlicher ist, was seine Verwendung in der Technik zur Folge hatte.

Ueber Terpineol liegt bisher nur eine Abhandlung von medizinischer Seite vor, [GOLDSTEIN (6)] in welcher lähmende Wirkung bei Tieren angegeben und die Vermutung ausgesprochen wird, dass die Substanz im Harn als geparte Glukuronsäure erscheint. Mit Rücksicht auf den damaligen Stand der chemischen Kenntnis dieses Körpers dürfte es sich jedoch nicht um ein einheitliches Präparat gehandelt haben.

---

(1) E. FROMM und P. CLEMENS : Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 34, 1901/1902, S. 390 ff.

(2) H. HILDEBRANDT : Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 36, 1902, S. 453.

(3) E. FROMM, H. HILDEBRANDT und P. CLEMENS : Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 37, 1903, S. 189—202.

(4) W. H. PERKIN, jun. : Journ. chem. Soc., 85, 1904, S. 654 und Bericht von SCHIMMEL & C°, Miltitz, Oktober 1904.

(5) K. STEPHAN und J. HELLE : Berliner Berichte, 35, 1902, 2155 ff.

(6) GOLDSTEIN : I. D., Berlin, 1891.



I. Terpineol vom Schm. 32°.

VERSUCHE AM KANINCHEN.

44 gr. Terpineol 32° wurden geschmolzen mit dem doppelten Gewicht Olivenöl versetzt, sodass 4 c.c. des Gewichtes ungefähr 1 gr. davon enthielten. Drei Kaninchen von 3140, 2670 bezw 2370 gr. Gewicht, erhielten zuerst täglich je 1 gr. Terpineol 32°, durch Magensonde eingeführt; die Tiere zeigten die gewöhnliche Fresslust und boten überhaupt keine abnormen Erscheinungen. Am 4. Tage ging das grösste Tier infolge eines Versehens beim Eingeben ein und wurde seziert. Der Magen zeigt völlig normalen Befund, ebenso auch das Duodenum; in den späteren Dünndarmabschnitten bemerkt man eine zunehmende Rötung, welche nach dem Dickdarm zu wieder abnimmt. Man sieht an den am stärksten geröteten Stellen gut begrenzte Blutaustritte (kapilläre Blutungen). Die Nieren zeigen auf dem Durchschnitt besonders an der Grenzschicht Stauung.

Aehnliche Sektionsbefunde sind wiederholt bei anderen ätherischen Oelen beschrieben worden. Die beiden überlebenden Tiere bekamen dann täglich je 2 gr. Terpineol 32, einmal sogar 3 gr. ohne jedoch jemals auch nur die geringste Störung aufzuweisen. Während des ganzen Versuchs wurden sie mit Hafer, Kleie und Mohrrüben gefüttert. Der frische Harn enthielt bei verschiedenfach angestellten Versuchen weder Eiweiss noch Zucker. Auch beim lange fortgesetzten Kochen mit FEHLING'scher Lösung gab er keine Reduktion; dagegen trat beim Erwärmen mit verdünnten Mineralsäuren anfänglich ein ätherischer Geruch auf, der bei längerem Kochen verschwand. Der so behandelte Urin wurde nach dem Abkühlen alkalisch gemacht und reduzierte sehr deutlich FEHLING'sche Lösung. Diese Versuche wurden, um Fehler auszuschliessen, verschiedenfach wiederholt, aber immer mit demselben Resultat. Während der ganzen Versuchszeit wurde der Urin gesammelt und nach dem bekannten Bleiverfahren behandelt. Täglich wurde der frischgelassene Harn mit neutralem Bleiazetat ausgefällt, wobei auch eine Zersetzung durch Fäulnis vermieden wurde. Nach Beendigung der Fütterung wurde dann das Filtrat mit basischem Bleiazetat (Liq. Plumb. subacet.) vollständig ausgefällt und der Niederschlag wiederholt mit destilliertem Wasser ausgewaschen. Der basische Bleiniederschlag wurde dann vorsichtig mit verdünnter Schwefelsäure zersetzt, und das Filtrat unter beständigem Rühren mit einem Ueberschuss von Bariumkarbonat erwärmt, wobei kein ätherischer Geruch auftrat. Im Filtrat wurde mittelst Kaliumsulfates das Barium durch Kalium ersetzt; aus dem filtrierten Kaliumsalz schieden sich beim vorsichtigen



Einengen krystallinische Massen aus, die durch Umkystallisieren gereinigt wurden. Weitere Mengen der neuen Verbindung wurden durch Einengen der Mutterlauge gewonnen; letztere wurden, als nichts mehr aus ihnen zum Auskrystallisieren zu bringen war, mit destilliertem Wasser verdünnt, und vom neuem dem Bleiverfahren unterworfen Auf demselben Wege das entsprechende Natriumsalz herzustellen, gelang trotz aller angewandten Mühe nicht; deshalb wurde eine Lösung des reinen Kalisalzes mit Liq. Plumb. subacet. ausgefällt und der sorgfältig ausgewaschene Niederschlag in der oben beschriebenen Weise weiter behandelt, wobei nur statt des Kaliumsulfates, Natriumsulfat verwendet wurde. Nach dem Eindunsten und Umkrystallisieren bildete das Natriumsalz schneeweisse Krystalle, die in Wasser leicht löslich sind.

Ungefähr 4 5 gr. des reinen Kaliumsalzes wurden mit verdünnter Schwefelsäure versetzt und wiederholt mit Essigäther ausgeschüttelt und letzterer mit überchüssigem Bariumkarbonat versetzt und abdestilliert. Der Rückstand wurde mit destilliertem Wasser versetzt und aus dem Filtrat durch vorsichtiges Einengen schneeweisse Krystalle eines Bariumsalzes erhalten.

Die freie Säure wurde aus dem Bariumsalz durch vorsichtiges Ausfällen des Bariums mit verdünnter Schwefelsäure und langsames Einengen des Filtrates gewonnen, wobei kein ätherischer Geruch auftrat. Die Krystallisation erfolgte erst nach dem Reiben mit dem Glasstabe, der mit Alkohol versetzten Masse. Die freie Säure bildet feine weisse Nadeln, die bei 110—119° C glatt unter Bräunung schmelzen.

Wurde eine Probe der freien Säure oder des Kaliumsalzes mit verdünnter Schwefelsäure gekocht, so trübte sich die vorher klare Lösung, und es trat der sehr charakteristische Geruch des Terpineol 32° auf; beim Destillieren dieser Lösung unter Durchleiten von heissem Wasserdampf schwimmen auf dem Destillat Oeltropfen mit dem typischen Terpineolgeruch. Es geht also aus diesem Versuch hervor, dass das Terpineol 32° bei der Tierpassage zum Teil wenigstens keine Veränderung seines Kernes bei der Parung erfährt. Der Destillationsrückstand reduzierte alkalische Kupferlösung sehr deutlich, während das ungespaltene Kaliumsalz FEHLING'sche Lösung trotz langefortgesetzten Kochens nicht reduzierte, ebensowenig trat ein ätherischer Geruch auf.

Einige Krystalle des reinen Kaliumsalzes werden in Wasser gelöst mit Phlorogluzin und starker Salzsäure gekocht; die milchig getrübte Lösung entwickelt einen deutlichen Geruch nach Terpineol 32° Bald entwickelte sich eine schwach rötliche Färbung, die in Rotviolett übergeht. Nach dem

Verdünnen mit Wasser zeigt die Lösung spektroskopisch in der Mitte zwischen D und E den Absorptionsstreifen der für Pentosen und Glukuronsäure eigentümlich ist. [TOLLENS (1), SALKOWSKI (2).] Beim Ausschütteln mit Amylalkohol wird der Streifen noch deutlicher.

Die freie Säure von Terpineol 32° wurde ebenfalls in Lösung mit konzentrierter Salzsäure und Orzin gekocht; im Spektrum der amylalkoholischen Lösung wurde zwischen C und D nahe an C der für Pentosen und Glukuronsäure charakteristische Streifen sichtbar. [TOLLENS (3), SALKOWSKI (4).] Bezüglich der Eindeutigkeit der *Orzinprobe* bestehen auch in der neusten Zeit noch Meinungsverschiedenenheiten Die Farbenveränderung, welche der Amylalkohol beim Ausschütteln der mit Orzin und Salzäure gekochten Flüssigkeit erfährt, tritt nach den Beobachtungen von E. C. VAN LEERSUM (5) auch dann ein, wenn man nicht Pentose bez. Glukuronsäure mit Orzin und Salzsäure gekocht hat, sondern auch wenn man Dextrose anwendet. Es ist jedoch nach meinen Beobachtungen schon blosses Stehenlassen einer Mischung von Orzin, Salzsäure und Amylalkohol ausreichend, um die Grünfärbung allmählich auftreten zu lassen, während Salzsäure oder Orzin allein mit Amylalkohol keine derartige Färbung geben. Das charakteristische bei dieser Probe ist lediglich das Auftreten des Absorptionstreifen zwischen C und D, welcher nur bei Gegenwart einer Pentose oder der Glukuronsäure entsteht. Da immerhin die Farbenveränderungen des Amylalkohols zu Täuschungen Anlass geben könnte, scheint mir der Vorschlag L. ROSENTHALER's (6) beachtenswert, anstelle des Amylalkohols sich des Amylenhydrates zu bedienen, welches nach dessen Angaben bei Gegenwart von Pentosen bezw. Glukuronsäure eine Grünfärbung zeigt, doch scheint mir auch hier der Hauptwert in dem Nachweis des Absorptionstreifens zu liegen. Nach allen diesen Reaktionen war es höchst wahrscheinlich, dass eine geparte Glukuronsäure vorlag, zumal da ja alle bisher untersuchten ätherischen Oele der hydroaromatischen Gruppe im Tierkörper die gleiche Parung eingehen. Zur Gewissheit wurde diese Annahme durch einige Kalium- bezw. Bariumbestimmungen, die mit den entsprechenden reinen, krystallisierten Salzen angestellt wurden.

---

(1) TOLLENS: Ber. d. d. chem. Gesellsch., Bd. 29, S. 1204.

(2) SALKOWSKI: Zeitschr. f. physiol. Chem., XXVII, 1899, S. 514.

(3) TOLLENS: Ann. d. Chem., 260, S. 395.

(4) SALKOWSKI: l. c., 514 ff.

(5) E. C. VAN LEERSUM: Beitr. z. chem. Phys. u. Path., V. Bd. 10. H. 1904, S. 510 ff.

(6) L. ROSENTHALER: Arch. f. Pharmacie, Bd. 243, Heft 4, 1905, S. 247.

Es zeigte 0,1045 gr. des schneeweissen, krystallisierten Kaliumsalzes, das zuvor einige Tage im Vakuum über Schwefelsäure gestanden hatte, nach längerem Aufenthalt im Trockenschrank bei Temperaturen bis zu 120° C einen Gewichtsverlust von 0,2 mgr. Eine zweite Probe von 0,1050 gr. verlor bei gleichen Bedingungen unter starker Bräunung 1,7 mgr. während ein Molekül Krystallwasser fast 5 % ausmachen würde. In beiden Fällen ist der Gewichtsverlust durch die eingetretene Zersetzung hinreichend erklärt. Bei den Kaliumbestimmungen wurde das Salz mit verdünnter Schwefelsäure verkohlt und dann verascht.

I. 0,1247 gr. Kaliumsalz ergaben 0,0279 gr. K_2SO_4, woraus sich 10,047 % K berechnen lassen.

II. 0,1071 gr. Kaliumsalz ergaben 0,0242 gr. K_2SO_4, woraus sich 10,147 % K berechnen lassen.

Nach demselben Verfahren wurden die Bariumbestimmungen angestellt.

I. 0,1138 gr. Bariumsalz ergaben 0,0315 gr. $BaSO_4$, woraus sich 16,291 % Ba berechnen lassen.

II. 0,1168 gr. Bariumsalz ergaben 0,0327 gr. $BaSO_4$, woraus sich 16,477 % Ba berechnen lassen.

BLUM (1) nimmt bei der Thymolglukuronsäure an, dass die Glukuronsäure als zweisäuriger Alkohol reagiert habe, da bei der gepaarten Verbindung kein Wasseraustritt nachzuweisen war. Eine ähnliche Konstitution dürfte auch bei den von mir isolierten Verbindungen vorliegen. Denn das K. bez. das Ba-Salz einer einbasischen Säure von der Formel $C_{16}H_{28}O_8$ muss 10,133 % K. bez. 16,518 % Ba enthalten, worauf die gefundenen Werte fast genau stimmen. Ausserdem scheint mir für eine Kondensation ohne Wasseraustritt auch noch das Ergebnis einiger Versuche zu sprechen, die ich angestellt habe, um die Einwirkung des Emulsins und der Hefe auf die geparte Glukuronsäure zu prüfen. NEUBERG und NEIMANN (2) haben nachgewiesen, dass einige geparte Glukuronsäuren, welche unter Wasseraustritt nach dem Typus der β-Glukoside gebaut sind, durch Emulsin und Kefirlaktase langsam und partiell hydrolysiert werden. Es gelang mir jedoch nicht mit Sicherheit eine Spaltung der Terpineolverbindung durch Emulsin oder Hefe hervorzubringen.

Es geht also aus diesen Versuchen mit fast absoluter Sicherheit hervor, dass das Terpineol vom Schmp. 32° C vom Kaninchen zum Teil wenigstens,

(1) BLUM : Zeitschr. f. physiol. Chem., XVI, 1892, S. 522.

(2) NEUBERG und NEIMANN : Zeitschr. f. physiolog. Chem., XLIV, 1905, S. 114—126

ohne sich sonst zu verändern mit Glukuronsäure gepart durch die Nieren entfernt wird. Eine Ausscheidung durch die Lungen konnte mit dem Geruch nicht beobachtet werden, obwohl eine solche immerhin wahrscheinlich ist.

Ein Teil der freien Säure wurde mit Ammoniak neutralisiert und vorsichtig eingeengt. Das Salz zeigte jedoch keine Neigung zu krystallisieren.

Nach NEUBERG und NEIMANN (l. c.) sind alle Salze der Phenolglukuronsäure bis auf die durch Bleiessig gefällten basischen Bleiverbindungen wasserlöslich. Nicht ganz ebenso verhalten sich die Salze der Terpineol- 32° Glukuronsäure, denn das Kaliumsalz in wässriger Lösung gibt mit einer Lösung von :

1) $CuSO_4$ zunächst Trübung, beim Erwärmen Ausfällung eines schwach bläulichen Niederschlages.

2) $ZnSO_4$ klare Lösung.

3) $Co(NO_3)_2$ klare Lösung.

4) Neutralem Bleiazetat klare Lösung.

5) Basischem Bleiazetat voluminösen, weissen Niederschlag.

6) $FeCl_3$ gelben, scheinbar amorphen Niederschlag.

7) $FeSO_4$ klare Lösung, die sich beim Erwärmen schwach trübt; nach mehrwöchentlichem Stehen an der Luft bildet sich ein gelber Niederschlag wie bei 6.

8) $HgNO_3$ sofort grauschwarzen Niederschlag.

9) $HgCl_2$ klare Lösung. Beim Erwärmen sofort weisse Trübung und Geruch nach Terpineol 32°.

10) $AgNO_3$ klare Lösung; beim Erwärmen nur ganz schwache Bräunung.

Da es von Interesse zu wissen war, ob die geparte Verbindung selbst gegen Fäulniseinflüsse widerstandsfähig ist, wurde am 6. VI. 04, 1 gr. des Kaliumsalzes in Wasser gelöst mit Leber, Milz, Niere und einigen Darmschlingen vom Kaninchen bei Zimmertemperatur der bald eintretenden Fäulnis überlassen. Am 18. VI. wurde dann das Gemisch filtriert und das Filtrat mit Weinsäure schwach angeäuert und bis zur Ausfällung der Eiweisse gekocht. Aus dem mit Schwefelsäure versetzten klaren Filtrat liess sich selbst bei lange fortgesetztem Kochen unter Durchleiten von erhitzten Wasserdämpfen keine Terpineol überdestillieren; ebensowenig liess sich im Destillationsrückstand eine reduzierende Substanz nachweisen.



Die geparte Verbindung wird durch die Fäulnis über ihren aromatischen Kern hinaus gespalten und zerlegt (1).

Terpineol 32° hat zwischen dem 8. und 9. C-Atom eine doppelte Bindung, welche auch in der geparten Verbindung noch nachweisbar ist; wurden nämlich 0,69 gr. des Kaliumsalzes in Eisessig gelöst, mit der der doppelten Bindung entsprechenden Brommenge vorsichtig versetzt, so trat sofort Entfärbung ein; erst beim Zusatz der letzten Brommenge färbte sich die Lösung vorübergehend schwach gelblich. Durch Verdünnung mit destilliertem Wasser liess sich nichts aus dem Gemisch ausfällen. Durch die Bromierung hatte sich das Verhalten zur FEHLING'schen Lösung durchaus nicht verändert

Da ich im folgenden auf die Struktur der beiden Terpineole noch zurückkomme, sind hier die beiden Formeln nebeneinander gestellt. [Nach K. STEPHAN und I. HELLE (2).]

Schmp. 32°

$$\begin{matrix} & & CH \quad CH_2 & & \\ {CH_3 \atop HO} > C & \langle & \text{ring} & \rangle & CH-C <{CH_2 \atop CH_3} \\ & & CH_2 \quad CH_2 & & \end{matrix}$$

Schmp. 35°.

$$\begin{matrix} & & CH_2 \quad CH_2 & & \\ CH_3C & \langle & \text{ring} & \rangle & CH-C(OH) <{CH_3 \atop CH_3} \\ & & CH \quad CH_2 & & \end{matrix}$$

I. Terpineol 32° beim Hunde.

Es war nun von Interesse, das Verhalten des Hundes gegen Terpineol zu prüfen. Es wurde zu dem Versuche eine kräftige, sehr lebhafte Hündin von 6,5 kgr. Gewicht benutzt, die ungefähr 14 Tage früher zu einem entsprechenden Versuch mit Terpineol 35° gebraucht war, sich aber völlig erholt hatte. 12 h. 40 Min. bekam das Tier 4 gr. in Olivenöl gelöstes Terpineol 32° durch die Schlundsonde in den Magen gefüllt, ohne dass Erbrechen eintrat. Es entwickelt sich in den nächsten Stunden ein deutlicher Betäubungszustand, der jedoch zunächst wenigstens eine gewisse Erregung noch nicht verdecken kann, denn das Tier springt sehr taumelnd und ungeschickt im Käfig umher. Später treten diese Bewegungen mehr in den Hintergrund, und es überwiegt bei weitem der Betäubungszustand. Am nächsten Tage hatte sich das Tier völlig erholt. Der Sektionsbefund war mit Ausnahme einer leichten Schwellung der Dünndarmschleimhaut negativ. Der Harn wurde in der oben angegebenen Weise behandelt, und ich konnte feststellen, dass er eine durch basisches

(1) Cf. Nachtrag.

(2) K. STEPHAN u. I. HELLE: Berl. Ber. 35 [1902], S. 2155 f.

Bleiazetat fällbare Verbindung enthielt, die nach dem Kochen mit Schwefelsäure einen ätherischen Geruch gab und FEHLING'sche Lösung reduzierte, während der nicht mit Säure behandelte Teil keine Reduktion gab.

Höchst auffällig ist es, dass die Kaninchen, welche in Anbetracht ihres geringen Körpergewichtes eine relativ viel grössere Dosis bekommen haben, gar kein Erscheinungen boten, während der Hund auf eine verhältnismässig kleine Menge überaus heftig reagierte. Das kleinste Kaninchen wog 2,37 kgr. und erhielt täglich 2 gr. Terpineol 32° zuletzt sogar einmal 3 gr. ohne jeden Erfolg; der Hund dagegen bekam bei einem fast dreimal so grossen Körpergewicht nur 4 gr. Dass auch der letztere das Terpineol an Glukuronsäure gepart ausscheiden würde, war ja von vornherein zu erwarten, da bekanntlich SCHMIEDEBERG und MEYER grade aus dem Hundeharn die erste geparte Glukuronsäure erhielten.

II. Terpineol 35°.

Mit dem Terpineol 35° wurden die entsprechenden Versuche angestellt wie mit dem vorherigen. 50 gr. Terpineol 35° wurden geschmolzen und mit der gleichen Menge Olivenöl versetzt. Von der Lösung, die auch beim Abkühlen klar blieb, wogen 6.c.c. ungefähr 4 gr. enthielten also 2 gr. Terpineol 35°. Für die Fütterungsversuche wurden zwei Kaninchen von 1960 bez. 2300 gr. benutzt, die täglich je 2 gr. Terpineol 35° durch Magensonde eingeführt bekamen. In den ersten Tagen zeigten die Tiere in jeder Beziehung völlig normales Verhalten. Nach vier- bez. zwölfmaligem Eingeben von 2 gr. Terpineol 35° entwickelte sich bei den Tieren ein schwerer Krankheitszustand, in welchem sie zur Seite liegen und eine stark beschleunigte Atmung haben. Die gleich nach dem Tode vorgenommene Sektion führte in beiden Fällen zu fast gleichen Resultaten. Die Lungen waren besonders in den Oberlappen von zahlreichen graugelben Herden durchsetzt, welche beim Aufblasen der Lunge von der Trachea aus zurückblieben; hämorrhagische Herde sind vereinzelt in den Unterlappen. Bei dem zuerst gestorbenen Tier fand sich auch noch in der linken Brusthälfte ein reichlicher, gelblicher trüber Erguss von widerlichem Geruch. Die Magenschleimhaut zeigt eine grosse Zahl zirkumskripter Blutungen von schwarzer Farbe. Das Duodenum und der Dünndarm weisen starke Gefässfüllung und zahlreiche kapilläre Blutungen auf, während der Dickdarm unverändert erscheint. Der Genitaltraktus und die Nieren sind ebenfalls hyperämisch. Die übrigen Organe zeigen normales Verhalten.



Wie aus diesen Sektionen hervorgeht, ist das Terpineol 35° bei längerer Fütterung keineswegs ganz indifferent, besonders auf die Verdauungsorgane. Hingegen ist der Lungenbefund wohl nicht ausschliesslich auf die Darreichung von Terpineol 35° zurückzuführen, sondern ist bedingt durch die bei wiederholten Sondeneinführungen schwer vermeidbaren Schädigungen. Dagegen dürften die zirkumskripten Blutungen in der Magenschleimhaut nicht auf die Sondeneinführungen zurückzuführen sein, da sich auch durch die Einwirkungen des Terpineols im Dünndarm kapilläre Blutungen entwickelt haben. Während des ganzen Versuches zeigten die Fäzes gewöhnliche Konsistenz und Form. Der Urin war stets frei von Eiweiss und Zucker und reagierte stark alkalisch, da die Tiere hauptsächlich mit Grünfutter versorgt wurden. Der Harn wurde gesammelt und in der oben beschriebenen Weise behandelt, um das Kaliumsalz herzustellen.

Da auf Kaninchen *einmalige* und zwar ziemlich grosse Gaben von Terpineol 35° keine merklichen Wirkungen hervorriefen, wurden diese Versuche auch mit einem Hunde angestellt; es wurde zu diesem Zweck das oben erwähnte Tier von 6,5 kgr. Gewicht benutzt.

16. VI. 04, 12 h. m. bekam das Tier mit Hilfe einer Magensonde 4 gr. Terpineol 35°, in Olivenöl gelöst, ohne zu erbrechen. In den nächsten Stunden zeigte das Tier zwar einen lebhaften Bewegungsdrang, nichts destoweniger entwickelte sich mehr und mehr ein deutlich ausgeprägter Betäubungszustand, welcher ein derartiges Uebergewicht erlangte, dass gegen Abend das Tier selbst auf starke Reize nur äusserst träge reagierte. Auch in den nächsten Tagen sind die Bewegungen noch recht träge und unsicher.

Am 20. VI. 04 zeigt der Hund noch immer verminderte Lebhaftigkeit. Nach Verabreichung von 2 gr. Terpineol entwickelte sich wieder der bekannte Lähmungszustand. Gegen Abend stellen sich zeitweise Zuckungen in den vorderen Extremitäten und im Hals ein. Im Lauf der nächsten Tage trat allmählich Erholung ein.

Der Urin, welcher niemals Eiweiss enthielt, wurde ebenfalls in der bekannten Weise auf das Kaliumsalz verarbeitet. Jedoch war weder aus dem Kaninchenharn von Terpineol 35°, noch aus dem Hundeharn das Kaliumsalz zur Krystallisation zu bringen. Aus dem Kaninchenharn wurde eine rein organische, in Wasser verhältnismässig schwer lösliche Substanz isoliert, die in zarten, atlasglänzenden Blättchen krystallisierte.

Der Versuch die unreinen Lösungen des Kaliumsalzes durch Tierkohle hinreichend zu reinigen, schlug fehl; auch nach Wiederholung des Blei-

verfahrens konnte das Kaliumsalz nicht frei von Beimengungen erhalten werden.

Das noch etwas verunreinigte Kaliumsalz gab beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure den typischen Geruch nach Terpineol 35°, ebenso waren auch die Reduktionsproben vor und nach der Spaltung mit verdünnten Mineralsäuren entsprechend. Die Orzin- und Phlorogluzinreaktionen waren gleichfalls positiv und zeigten die charakteristischen Absorptionsstreifen.

Durch diese Versuche war zwar nachgewiesen, dass Terpineol 35° zum Teil wenigstens an Glukuronräure gepart durch die Nieren ausgeschieden wird, es war aber nicht gelungen das Stoffwechselprodukt rein zu erhalten.

Da bei der ersten Fütterung kein ganz befriedigendes Ergebnis erzielt war, wurden die Versuche am 16. I. 05 von neuem aufgenommen. 2 Kaninchen von 1480 bez. 1370 gr. Gewicht bekamen täglich je 2 gr. Terpineol 35°. Gefüttert wurden die Tiere während der ganzen Zeit nur mit Hafer und Rüben. Nach viermaligem Eingeben wurde das grössere Tier eines Morgens tot aufgefunden obgleich es noch am Tage zuvor kein abnormes Verhalten gezeigt hatte. Bei der Sektion finden sich in den Lungen vereinzelte gerötete Bezirke, welche beim Aufblasen als Einsenkungen sichtbar werden. Im Fundus des Magens sind mehrere zirkumskripte Blutungen von dunkelbrauner Farbe sichtbar. Der Dünndarm zeigt starke Füllung der Gefässe und zahlreiche Blutaustritte, welche die Schleimhaut intensiv gerötet erscheinen lassen.

Leber und Niere zeigen weder makroskopisch noch mikroskopisch abnormen Befund, ebenso die übrigen Organe.

Das andere Kaninchen bekommt nach und nach 22 gr. Terpineol 35° ohne jemals irgendwelche Krankheitserscheinungen zu zeigen. Der gesammelte Harn, der niemals Eiweiss enthielt, wurde in der bekannten Weise behandelt und das Kaliumsalz dargestellt. Beim Eindampfen krystallisierten reichliche Mengen von Salzen aus, jedoch war trotz mehrfachen Umkrystallisierens das gesuchte Terpineol 35°-glukuronsaure Kalium nicht von anorganischen Salzen vollständig zu trennen, Durch die Orzin- und Phlorogluzinreaktion, sowie durch die oben beschriebenen Reduktionsproben wurde jedoch das Vorhandensein einer geparten Glukuronsäure festgestellt.

Die Kaliumsalze, welche schneweiss aussahen, wurden nach dem Lösen in destilliertem Wasser mit Schwefelsäure angesäuert und mit Essigäther ausgeschüttelt. Letzterer wurde mit Bariumkarbonat versetzt und abdestilliert. Der Bariumrückstand wurde dann mit destilliertem



Wasser ausgelaugt und das Filtrat vorsichtig eingeengt bis weisse Krystalle anfingen sich auszuscheiden.

Aus dem Bariumsalz wird durch sorgfältiges Ausfällen des Bariums mit Schwefelsäure nnd langsames Eindunsten der wässrigen Lösung die freie Terpineol- 35° Glukuronsäure gewonnen, welche klare, vierkantige Nadeln von einigen Zentimeter Länge bildet; sie schmilzt bei 104—110°C unter geringer Gelbfärbung.

In einem besonderen Versuch wurde die Terpineol- 32° Glukuronsäure und die Terpineol- 35° Glukuronsäure am selben Thermometer zugleich zur Schmelzpunktbestimmung erhitzt, wobei sich die bereits erwähnten Unterschiede in der Lage der Schmelzpunkte ergaben.

Aus den von mir ausgeführten Bariumbestimmungen lässt sich noch kein bestimmter Schluss ziehen, ob die Vereinigung des Terpineol 35° mit der Glukuronsäure mit oder ohne Wasseraustritt erfolgt ist.

Optisches Verhalten der Terpineole und ihrer geparten Säuren.

Mit Rücksicht auf die vielfach bestätigte Beobachtung, dass geparte Glukuronsäuren mehr oder minder starke Linksdrehung zeigen, die sogar dann zum Ausdruck kommt, wenn der Parling an sich eine Rechtsdrehung gibt, habe ich einige Versuche angestellt, um zu entscheiden, ob die erhaltenen geparten Verbindungen sich analog dem bisher bekannten verhalten. Die beiden Terpineole 32° und 35°. sind nach den Beobachtungen von K. STEPHAN und I. HELLE (1) optisch inaktiv; ich konnte dies bestätigen, als ich Lösungen von 0,31 Terpineol in 40,0 c.c. Alkohol in einem Rohr von 20 cm. Länge untersuchte. Von den geparten Glukuronsäuren — dem Kalium- bez Bariumsalze — stellte ich unter Berücksichtigung des Molekulargewichtes genau entsprechende wässrige Lösungen her, und fand dass bei gleicher Versuchsanordnung im Falle der Terpineol- 32° Glukuronsäure eine Linksdrehung von 1°, im Falle der Terpineol- 35° Glukuronsäure eine Ablenkung von 3/4° nach links zu beobachten ist. Diese Unterschiede in der Drehung der beiden isomeren Verbindungen sind immerhin bemerkenswert und kaum durch eine etwaige Verunreinigung des einen der untersuchten Salze zu erklären, vielmehr durch die verschiedenartige Konstitution der beiden zu Grunde liegenden Terpineole bedingt.

Versuche am Frosch mit Terpineol 32°.

Für die Applikation der ätherischen Oele kommen bei kleinen Tieren wie Fröschen und Mäusen, zwei verschiedene Verfahren in Betracht;

(1) K. STEPHAN u. I. HELLE : Berl. Ber. 35. 1902, S. 2147 ff.

entweder injiziert man in Oel gelöst subkutan, wobei man die angewandten Mengen genau bestimmen kann, oder man benutzt das Verfahren der Inhalation unter einer Glocke, welches den grossen Vorzug hat, dass man in jedem Augenblick die weitere Zuführung unterbrechen kann, sobald man den gewünschten Effekt erreicht hat.

Unter einer Glocke, deren Wandung mit Terpineol 32° überzogen war, zeigten Frösche schon nach 15—20 Minuten die ersten Betäubungserscheinungen, die sich im Lauf einer Stunde bis zur völligen Lähmung steigerten.

Nach einigen Stunden, als das Herz noch regelmässig pulsierte, wurden die Plexus iliaci freigelegt und mit den Elektroden einer sekundären Spirale gereizt; erst bei 25 cm. Rollenabstand trat ein schwacher Tetanus auf von kurzer Dauer, und es machte sich eine deutliche Ermüdbarkeit der Nervenstämme bemerkbar, während der direkt gereizte Muskel wie bei einem normalen Tier schon bei 35 cm. Rollenabstand reagierte.

Um die Wirkung der geparten Verbindung zu prüfen, bekamen zwei mittelgrosse lebhafte Frösche (Rana esculenta) 0,1 bez 0,35 gr. Terpineol-32° glukuronsaures *Natrium* in wässriger Lösung in den Kehllymphsack gespritzt — es sollte nämlich die in einem Nebenversuch mit 0,04 gr. KCl festgestellte lähmende Wirkung des Kalium ausgeschlossen werden. Die Tiere hatten in der geparten Verbindung 0,042 bez. 0,146 gr. Terpineol 32° erhalten, ohne die geringsten Erscheinungen zu bieten, während dieselben Mengen ungebundenes Terpineol 32° schon nach kurzer Zeit eine vollkommene Lähmung hervorriefen. So bekam ein Frosch von 102 gr. Gewicht 45 mgr. Terpineol 32° in Oel gelöst subkutan; nach 40 Minuten war völlige Lähmung eingetreten. Nach ungefähr 4 Stunden zeigten die freigelegten Muskeln bei direkter Reizung schon bei 40 cm. Rollenabstand eine deutliche Zuckung, dagegen trat bei der Reizung des Plexus ischiadicus selbst bei 10 cm. Rollenabstand noch kein ausgesprochner Tetanus auf.

Auch eine Kaulquappe von zirka 1 cm. Länge blieb in einer 0,5 % Lösung von Terpineol-32° glukuronsaurem Natron in Leitungswasser mehrere Tage am Leben, ohne irgendwelche abnormen Symptome zu zeigen. Auffällig ist in diesen Versuchen, die starke Empfindlichkeit der Frösche gegen das freie Terpineol 32°, während das Terpineol- 32° glukuronsaure Natron völlig indifferent ist, wenn auch die darin enthaltene Menge Terp. noch so gross ist. Es liegt hier also einer der Fälle vor, wo der Organismus durch den Parungsprozess die giftige Substanz entgiftet



hat, und zwar durch Anlagerung der im Organismus entstehenden Glukuronsäure, deren Entstehung man sogar durch Zufuhr glykogenbildenden Zuckers begünstigen kann [HILDEBRANDT (1)]. So ist auch wie schon KÜLZ(2) beobachtet hat, die Phenolglukuro säure indifferent! Es ist dies eines der vielen Mittel, die dem Organismus zur Verfügung stehen, um auf chemischem Wege Gifte unschädlich zu machen.

VERSUCHE AM FROSCH MIT TERPINEOL 35°.

Die entsprechenden Versuche wurden auch mit Terpineol 35° beim Frosch gemacht, z. Teil sogar als direkte Parallelversuche; die Ergebnisse waren fast dieselben wie bei jenem. Beim Einatmen der Terpineoldämpfe unter einer Glocke stellte sich ebenfalls im Lauf einer reichlichen Stunde ein völliger Lähmungszustand ein, der lange anhielt. Trotz normaler Muskelerregbarkeit liess sich nach einigen Stunden selbst durch die stärksten Ströme bei der Reizung des Plexus iliacus kein deutlicher Tetanus erzielen. Es macht sich also bei beiden Terpineolen eine deutliche kuraréähnliche Wirkung auf die motorischen Endigungen der peripheren Nerven bemerkbar, welche durch eine leichte Erschöpfbarkeit sich äussert.

Ebenso wurden bei einigen Fröschen Injektionen von Terpineol 35° in den Kehllymphsack gemacht. Ein sehr lebhaftes Tier von 98 gr. Gewicht bekam 0,03 gr. Terpineol 35°; es trat ein gewisser Bestäubungszustand ein, von dem sich das Tier in den nächsten Stunden erholte. Am folgenden Tage führte eine Verdoppelung der Dosis eine völlige Lähmung herbei, die in den Tod überging. Aus diesen und einer Reihe anderer Versuche ging hervor, dass die beiden Terpineole in ihrem Verhalten am Kaltblüter eine fast vollkommene Uebereinstimmung zeigen.

VERSUCHE MIT DEN TERPINEOLEN AN DER MAUS.

Um zu prüfen, wie sich der Warmblüter bei der Einatmung von mit Terpineoldämpfen geschwängerter Luft verhalten würde, wurden am 17. VI. 04, 9 h. 30′ a. m. zwei weisse Mäuse von gleichen Eigenschaften unter die obenbeschriebenen Glocken gesetzt.

Um 12 h. bemerkte man bei dem Tier, das Terpineol 32° bekam, einen taumelnden, unsichern Gang. Allmählich steigerte sich der Betäubungszustand bis zur völligen Regungslosigkeit, und es wurde deshalb 4 h. 25′ die Glocke entfernt. Am nächsten Morgen war vollkommene Erholung eingetreten.

---

(1) HILDEBRANDT : Archiv f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 44 [1900], S. 311 f.
(2) KÜLZ : Pflüger's Arch., XXX, S. 485

Die andere Maus zeigte am ersten Tage ganz normales Verhalten; am folgenden Tage war sie vielleicht etwas weniger lebhaft, jedoch bemerkte man durchaus kein Taumeln, auch die Nahrungsaufnahme war nicht beeinträchtigt Sie wurde deshalb, mit dem nötigen Futter versehen, den Sonntag über unter der Glocke gelassen. Am Montag den 20. VI. 04 wurde sie 9 h. a. m. in einem Zustande der Lähmung aufgefunden, unfähig sich aus der Rückenlage auf die Füsse zu richten. Trotz sofortiger Entfernung der Glocke steigerte sich die Betäubung noch und ging 7 h. p. m. in den Tod über.

Der grosse Unterschied in der Wirkung beider Terpineole ist hier umso unerklärlicher, als bei den anderen Versuchstieren keine wesentliche Verschiedenheiten in der Intensität beobachtet wurden. Ebenso wird die Annahme, dass etwa die verschiedene Flüchtigkeit der Terpineole den Unterschied in der Wirkung bedingt, durch das völlig gleiche Verhalten der Frösche bei der Einatmung der Terpineoldämpfe wiederliegt.

III.

Im Laufe meiner Untersuchungen über die beiden isomeren Terpineole kam ich zu Ergebnissen, die in verschiedener Beziehung an das Verhalten einiger bereits untersuchter Körper aus dieser Reihe erinnern. Ich hatte umsomehr Veranlassung die mir zugänglichen Substanzen einer vergleichenden Prüfung zu unterziehen, als die Resultate der einzelnen Untersuchungen verschiedener Autoren nicht in jeder Hinsicht übereinstimmen. Zu meinen Versuchen benutzte ich die im folgenden einzeln betrachteten Substanzen.

1. Terpinhydrat.

Nachdem gefunden war, dass die Terpineole mit Glukuronsäure gepart ausgeschieden werden, lag es nahe, die Muttersubstanz derselben, nämlich das Terpinhydrat, einer Untersuchung in dieser Beziehung zu unterziehen, zumal da es auch therapeutische Anwendung gefunden hat. Nach den Angaben von Lépine(1) wirken kleine Dosen Terpinhydrat 0,2—0,4 gr. diuretisch. Bei Hunden soll nach grösseren Dosen sogar Hämaturie und Albuminurie auftreten. Beim Menschen wurden nach längerem Gebrauch Durchfälle, Magenbeschwerden und Meteorismus beobachtet. Lazarus indes gab 1,5—2,0 gr. pro die als Expektorans und sah niemals schädliche Wirkungen danach auftreten.

Auf diese Angaben hin und da doch auch die Untersuchungen am gesunden Menschen wichtiger sind, nahm ich selbst das Terpinhydrat, das

(1) Lépine: Rabow. Therapeut. Monatshefte, September 1887, S. 309—311.



mir liebenswürdiger Weise die Firma SCHIMMEL & C°, Miltitz bei Leipzig zur Verfügung stellte. Mit kleineren Mengen anfangend stieg ich bis auf 3—4 gr. täglich und nahm im Lauf einer Woche ungefähr 20 gr. Von den obenbeschriebenen Störungen bemerkte ich während der ganzen Zeit nicht das Geringste, vielleicht stellte sich eher noch eine leichte Neigung zur Obstipation ein. Auch Eiweiss liess sich im Harn trotz mehrfacher genauer Untersuchungen nicht nachweisen. Aus den weiteren Untersuchungen ging hervor, dass das Terpinhydrat im Organismus des Menschen eine geparte Glukuronsäure bildet, welche jedoch nicht in den basischen Bleiniederschlag übergeht, sondern erst durch zugefügtes Ammoniak ausgefällt wird.

2. Menthol und Menthon.

Menthol übt nach FROMM und PAUL CLEMENS (1) auf Kaninchen selbst in recht grossen Dosen eine nur geringe Wirkung aus. Bei meinen Versuchen wiesen weisse Mäuse selbst bei tagelangem Aufenthalt in einer mit Menthol gesättigten Atmosphäre nicht die geringsten abnormen Erscheinungen auf. Dagegen übte das zugehörige Keton Menthon bei der Einatmung eine deutlich betäubende Wirkung auf weisse Mäuse aus, wobei die Erregung hinter die Lähmung sehr zurücktrat.

VERSUCH MIT MENTHON.

8 h. 45′ a. m. wird eine weisse Maus unter eine mit Menthon benetzte Glocke gesetzt. Nach fast 2 Stunden zeigt das sehr unruhige Tier deutliches Taumeln und fällt beim Laufen auf die Seite. Trotz der Entfernung der Glocke bildet sich der Betäubungszustand immer weiter aus, zugleich zeigt das Tier von Zeit zu Zeit Zuckungen des ganzen Körpers, die sich aber allmählich verlieren. 12 h. 45′ p. m. tritt völlige Lähmung ein, und sogar die Atmung wird mühsam. Trotzdem tritt aber bis 4 h. p. m. vollständige Erholung ein.

3. Pulegon.

W. LINDEMANN (2), und FALK (3), beobachteten, dass das Ol. Pulegii beim Warmblüter nur Lähmungen, jedoch keine Erregung oder Krämpfe hervorruft, nur bei der subkutanen Verabreichung wurde eine Andeutung von Exzitation beobachtet. Um nun zu prüfen, welche Wirkung das reine

(1) E. FROMM und P. CLEMENS : Zeitschr. f. physiol. Chem., XXXIV, 1901/1902, S. 385 ff.

(2) W. LINDEMANN : Arch. f. exp. Pharm. u. Path., XLII 1899.

(3) FALK : Therapeutische Monatshefte, Bd. IV, S. 448.

Pulegon hervorruft, setzte ich 9 h. 45' a. m. eine weisse Maus unter eine Pulegonglocke. Nach ungefähr zwei Stunden zeigte das Tier einen taumelnden Gang, und nach weiteren 30 Minuten lag es auf der Seite, die Sensibilität war jedoch noch erhalten, wie auch LINDEMANN (l. c., S. 361), erwähnt, dass die Reflexe während der Hypnose zuerst noch erhalten sind. Auch nach der Entfernung der Glocke steigerte sich die Lähmung noch in den nächsten Stunden, ohne dass zunächst die Sensibilität beeinflusst war. Am nächsten Morgen wurde die Maus tot aufgefunden; die mikroskopische Untersuchung, welche liebenswürdiger Weise Herr Dr. MÜLLER im Pathol. Inst. vornahm, ergab eine sehr stark ausgeprägte Verfettung von Leber und Niere, wie sie auch LINDEMANN (l. c., S. 370), und FALK (l. c., S. 448), beim Ol. Pulegii beobachtet haben.

4. Thujon.

Ueber die Wirkung des Thujons liegen in der Literatur einanderwidersprechende Angaben vor. Nach H. HILDEBRANDT (1) erzeugt Thujon beim Kaninchen in verhältnismässig kleinen Dosen starke Krämpfe von der für den Kampher typischen Art. Ferner beobachtete er bei demselben Körper « am Frosche die dem Kampher zukommende kurareartige Wirkung auf die peripheren Endigungen der motorischen Nerven, und zwar zu einer Zeit, wo das Herz noch kräftig schlägt », während die Erregbarkeit der Skelettmuskulatur nahezu intakt blieb.

FRITZ JÜRSS (2) fand bei seinen Versuchen dagegen keine kurareartigen Wirkungen, wenn er eine Stunde bez. 90 Minuten nach der Injektion von 0,1 c.c. Thujon die Nerv. ischiad. reizte, sehr bald nachdem die Frösche betäubt waren. Um diese Widersprüche aufzuklären, stellte ich verschiedene Versuche an Winterfröschen sowie an frisch eingefangenen Sommerfröschen an; das Thujon wurde teils rein in Dosen bis zu 0,6 c.c. in den Kehllymphsack injiziert, teils wurden die Tiere unter eine mit dem Oel bestrichene Glocke gesetzt. In *allen* Versuchen wurde nach zwei- oder mehrstündiger Einwirkung des Thujons eine sehr deutliche kurareartige Wirkung auf die motorischen Nerven beobachtet; es liess sich nämlich durch Reizung der Nerv. ischiad. mit den Strömen eines Schlittenapparates selbst beim Rollenabstand von 10 oder 5 cm. noch kein Tetanus, oft sogar überhaupt keine Muskelbewegung erzielen, während

(1) H. HILDEBRANDT : Arch. f. exp. Path. u. Pharm., XLV, 1901, S. 119 u. XLVIII, 1902, S. 451.

(2) FRITZ JÜRSS : *Beiträge zur Kenntnis der Wirkung einiger als Volksabortiva benutzten Pflanzen, Tanacetum, Thuja, Myristica.* Stuttgart, Verlag von FERDINAND ENKE, 1904.

das Herz noch deutlich pulsierte. Die Muskeln selbst reagierten wie bei einem normalen Tier schon bei 30—35 cm. Rollenabstand auf direkte Reizung.

Die von JÜRSS beschriebenen Krämpfe konnte ich bei schon längere Zeit gefangenen Fröschen nicht beobachten, nur bei drei frisch eingefangenen Temporarien sah ich 5—10 Minuten nach der Injektion vom 0,1—0,3 c.c. Thujon in den Kehllymphsack bald vorübergehende Reflexkrämpfe auftreten.

Wenn JÜRSS bei seinen Versuchen keine kurareartige Lähmung beobachtete, so ist das wohl nur dadurch zu erklären, dass er die Reizung vornahm, als das Thujon sich im Körper noch nicht hinreichend verteilt und seine Wirkung entfaltet hatte Soweit aus seinen Angaben zu ersehen ist, wurden die Reizungsversuche ungefähr 1—1 1/2 Stunden nach der Injektion vorgenommen. Bei dem auf Seite 73 beschriebenen Versuch ist zwar 90 Minuten nach der Thujoninjektion « die Lähmung vollständig », trotzdem aber macht der Frosch beim Versuch den N. ischiad. freizulegen, heftige Abwehrbewegungen.

Dagegen konnte ich die Angaben von JÜRSS über Myristicin und Isomyristicin bestätigen, was ich nur beiläufig erwähne, da diese Körper nicht in die Reihe der hydroaromatischen, ätherischen Oele gehören.

Um die Wirkung des Thujons auf einen Warmblüter zu beobachten, wurde eine weisse Maus 11 h. 30' unter eine mit Thujon benetzte Glocke gesetzt. Nach 25 Minuten verfällt das Tier plötzlich in einen heftigen Krampf; unter der Glocke hervorgenommen, bleibt es zunächst zitternd auf einer Stelle sitzen, reagiert auf Reize prompt, macht aber nur einige schwache Versuche zu laufen. Da sehr schnell Erholung eintritt, wird es 12 h. wieder unter die Glocke gesetzt, wo um 12 h, 34' ein neuer heftiger Krampfanfall ausbricht. Aus der giftigen Atmosphäre ertfernt, macht das Tier zunächst heftige Sprünge und bleibt dann zusammengekauert auf einem Fleck sitzen; die Dauer des Anfalls beträgt ungefähr 2 Minuten. Weitere Anfälle folgen nicht, und 12 h. 40' p. m. hat sich das Tier erholt und läuft in normaler Weise umher, ohne dass sich später noch irgendwelche Folgen bemerkbar machen.

Da aus allen diesen Versuchen eine grosse Giftigkeit des Thujons hervorging, bekam 9 h. 15' a. m. ein Igel von 660 gr. Gewicht 1,4 c.c. des Oeles unter die Rückenhaut gespritzt. Es zeichnen sich ja bekanntlich diese Tiere durch eine ganz hervorragende Widerstandsfähigkeit gegen manche, im allgemeinen aber nicht gegen pflanzliche Gifte aus.

8 Minuten nach der Injektion begann das Tier zu zittern und es



brachen sehr heftige klonische Krämpfe aus, die sich über den ganzen Körper und besonders auf die Kaumuskeln erstreckten, ein Vergiftungsbild, wie es in gleicher Weise H. HILDEBRANDT (l. c., S. 119), beobachtete. Die Krampfanfälle wiederholten sich in kurzen Zwischenräumen und wurden allmählich immer schwächer, bis 50 Minuten nach der Injektion der Tod eintrat. Die Sektion ergab keinen besonderen Befund. In den wenigen Tropfen Harn, die in der Blase vorhanden waren, liess sich nach dem Kochen mit verdünnter Schwefelsäure eine reduzierende Substanz nicht mit Sicherheit nachweisen. Offenbar ist das Tier erlegen, bevor es noch wesentliche Mengen des Thujons hat an Glukuronsäure binden können, zu der von H. HILDEBRANDT beschriebenen Thujonhydratglukuronsäure.

Für den Warmblüter also scheint das beim Kaninchen zuerst beobachtete Vergiftungsbild überall das gleiche zu sein, während beim Kaltblüter die krampferregende Wirkung nicht als etwas für Thujon Charakteristisches angesehen werden kann.

Dass bei dem Igel ebenfalls Thujon giftig wirkte, erscheint nicht auffällig, wenn man berücksichtigt, dass seine Resistenz nach den bisherigen Erfahrungen sich lediglich animalischen Giften gegenüber äussert, zu welchen man ungezwungen auch den Cyanwasserstoff rechnen kann, demgegenüber E. HARNACK(1) eine erhebliche Resistenz festgestellt hat.

5. Fenchon, Kampher, Carvon.

Entsprechend der grossen Aehnlichkeit in ihren chemischen Eigenschaften zeigen Fenchon und Kampher auch manche Uebereinstimmung in ihrer physiologischen Wirkung.

Die Innenseite einer Glasglocke wurde mit einer ätherischen Lösung von Kampher benetzt, aus welcher nach dem Verdunsten des Aethers, der Kampher auskrystallisierte; unter diese Glocke wurde ein mittelgrosser, lebhafter Frosch gesetzt und gleichzeitig ein anderer unter eine mit Fenchon benetzte Glocke. Während nun der Fenchonfrosch schon nach 10—15 Minuten völlig regungslos war, ohne vorher ein deutliches Reizungsstadium zu zeigen, trat beim Kampherfrosch nach anfänglicher Erregung die Lähmung erst nach ungefähr 45 Minuten ein. Reichlich 2 Stunden nach Beginn des Versuches wurden beim Fenchonfrosch die Nerv. ischiad. freigelegt und mit den Wechselströmen eines Schlittenapparates gereizt, aber selbst bei einem Rollenabstand von 5 cm. liessen sich nur ganz schwache Muskelzuckungen hervorzurufen, während der

(1) E. HARNACK: Pharmaceutische Zeitung, XXXVII. Jahrgang, N° 102, S. 788 und Naturwissenschaftliche Wochenschrift, VIII. Band, N° 32, 6. VIII. 1893.



Muskel bei direkter Reizung schon auf erheblich schwächere Ströme reagierte. Ein völlig gleiches Verhalten zeigte der Kampherfrosch; bei beiden Tieren machte nach Beendigung des Versuchs das Herz deutliche Pulsationen.

Ausserdem wurde 9 h. 30′ a. m. eine weisse Maus unter eine mit Fenchon benetzte Glocke gesetzt. Nach 40 Minuten erfolgt ein heftiger Krampfanfall, von dem sich das Tier nach Wegnahme der Glocke schnell erholt, doch ist das Laufen noch etwas schwerfällig. Unter der Glocke tritt sofort ein neuer Krampfanfall ein, der sich auch nach dem Entfernen der Glocke noch verschiedenfach wiederholt. In der anfallsfreien Zwischenzeit nimmt das Tier normale Haltung ein, macht erfolglose Gehversuche und reagiert auf Reize prompt, wenn auch die Sensibilität etwas herabgesetzt ist. Allmählich werden die Anfälle seltener und schwächer und es tritt deutliche Erholung ein, sodass 11 h. 30′ a. m. die Maus wieder unter eine leere Glocke gesetzt werden muss, um ein Entweichen zu verhüten

Wie aus diesem Versuche hervorgeht, erzeugt Fenchon beim Warmblüter sehr deutlich ausgesprochene, *einzelne* Krampfanfälle, während in den krampffreien Zwischenzeiten eine gewisse lähmende Wirkung zur Beobachtung kommt. Ein zweiter, in gleicher Weise angeordneter Versuch führte im wesentlichen zu denselben Ergebnissen.

Zum Vergleich wird 8 h. 45′ a. m. ebenfalls eine weisse Maus unter die obenbeschriebene Kampherglocke gebracht, unter der sie anfangs sehr lebhaft umherläuft, ohne jedoch zunächst irgendwelche Erscheinungen zu bieten. Gegen 12 h. werden die Bewegungen taumelnd, und nach einiger Zeit bleibt das Tier am ganzen Körper zitternd auf einer Stelle sitzen. 2 h. 15′ p. m. brechen heftige klonische Krämpfe des ganzen Körpers aus, die auch nach der Entfernung der Glocke noch einige Stunden anhalten, während welcher Zeit das Tier fast ununterbrochen epileptiforme Krämpfe zeigt, ohne dass es jedoch zu ausgesprochenen Streckkrämpfen kommt. Allmählich lassen die Krämpfe an Intensität nach, und es machen sich mehr und mehr Lähmungserscheinungen geltend. Am nächsten Morgen wird das Tier tot aufgefunden.

Ein sehr ähnliches Vergiftungsbild bietet das *Carvon.* 12 h. wird eine weisse Maus unter eine mit Carvon benetzte Glocke gesetzt, wo sie abgesehen von etwas verminderter Lebhaftigkeit zunächst gar keine Erscheinungen zeigt, bis plötzlich 2 h. 30′ heftige klonische Krämpfe ausbrechen, die unverändert einige Stunden fortbestehen, obwohl die Carvonglocke sogleich fortgenommen wird. Allmählich lassen die Krämpfe etwas an Intensität nach, und in den kurzen anfallsfreien Zwischenzeiten,

in denen das Tier auf der Seite liegt, lösen 6 h. 15' p. m. mechanische oder auch schon akutische Reize neue Krampfanfälle aus. 7 h. p. m. tritt allmählich Erholung ein, und das Tier, welches sich den Pelz stark mit Carvon benetzt hat, wird über Nacht unter eine leere Glocke gesetzt, unter welcher es am nächsten Morgen tot aufgefunden wird.

Es treten also auch bei der Maus nach der Einatmung von Carvon die von H. HILDEBRANDT (1) beschriebenen, typischen Krämpfe auf; es geht ferner aus diesen Versuchen hervor, dass Carvon und Kampher bei der Maus im wesentlichen dasselbe Vergiftungsbild erzeugen, d. h. langanhaltende, fast ununterbrochne Krämpfe, während beim Fenchon ebenso wie bei dem schon beschriebenen Thujon die Krämpfe in einzelnen, deutlich abgegrenzten Anfällen auftreten. Untersuchungen über das Fenchon sind kürzlich von JACOBY, HAYASHI und SZUBINSKI (2) veröffentlicht worden. Diese Autoren bestätigen die von H. HILDEBRANDT festgestellte kurareartige Wirkung beim Frosch und vermissen ebenfalls die erregende Wirkung auf das Herz, welche in so typischer Weise dem Kampher und Thujon zukommt [H. HILDEBRANDT(3)]. Am Warmblüter (Kaninchen) konnte HILDEBRANDT die für den Kampher und das Thujon charakteristischen allgemeinen Krämpfe nicht beobachten. Die genannten Autoren wollen gefunden haben, dass Fenchon auch an der Maus *gleichartig* dem Kampher (l. c. 206) wirke. Aus meinen obigen Versuchsergebnissen geht hervor, dass die Wirkung des Fenchons an der Maus zwar eine erregende ist, aber doch in dem Verlauf des Vergiftungsbildes erhebliche Verschiedenheiten sich zeigen. Uebrigens geben die Autoren selbst an, dass die krampferregende Wirkung des Fenchons auf die Maus bedeutend schwächer, als die des Kamphers in die Erscheinung tritt (l. c., 207) und geben damit immerhin einen gewissen Unterschied in der Wirkung zu.

6. Sabinol.

Nach der Verfütterung von Sabinol an Kaninchen bemerkte H. HILDEBRANDT (4) dass die Tiere sich nach grösseren Dosen zwar von ihrem Betäubungszustand scheinbar erholten, jedoch später zu Grunde gingen, während kleinere Gaben keine wesentlichen Erscheinungen hervorriefen. Zu ähnlichen Ergebnissen kam ich auch bei verschiedenen *Einatmungsversuchen*, die mit weissen Mäusen angestellt wurden Nach mehrstündigem

(1) H. HILDEBRANDT : Zeitschr. f. physiol. Chem., XXXVI, 1902, S. 441 ff.
(2) JACOBI, HAYASHI und SZUBINSKI : Arch. f. exp. Path. u. Pharm., L, 1903, S. 205 ff.
(3) H. HILDEBRANDT : Arch. f. exp. Path. u. Pharm., XLVIII, 1902, S. 451 ff.
(4) H. HILDEBRANDT : Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 45, 1901, S. 110 ff,



Verweilen unter der Sabinolglocke zeigten die Tiere oft nur eine leichte Betäubung wie z. B. geringes Taumeln und schwach herabgesetzte Sensibilität; in reiner Luft trat zwar eine vorübergehende Erholung ein, nichtsdestoweniger erlagen die Tiere doch noch oft den Nachwirkungen der Intoxikation, welche nach HILDEBRANDT unter anderem auf einer Schädigung der Nieren und einer Blutzersetzung beruhen. Ein wegen seines unerwarteten Ergebnisses besonders interessanter Versuch sei im folgenden eingehend angegeben (1).

23. VI. 04 9 h. 45' a. m. Eine weisse Maus wird unter eine mit Sabinol befeuchtete Glocke gesetzt. Nach längerer Zeit erst wird verminderte Lebhaftigkeit beobachtet, die auch naeh Erhöhung der Dose durch wiederholtes Aufträufeln von Sabinol nicht verstärkt wird.

6 h. 20' p. m. Da das Tier beim Laufen deutlich taumelt, wird es herausgenommen.

Am nächsten Morgen sind keine abnormen Erscheinungen wahrzunehmen.

27. VI. Das seit mehreren Tagen nicht beobachtete Tier zeigt heute vollständige Lähmung der hinteren Extremitäten: dieselben sind nach hinten gestreckt und lassen sich nicht in Beugestellung zurückzubringen. Die hinteren Partieen erscheinen intensiv gerötet und sind in ihrer Sensibilität stark herabgesetzt.

16. VII. Die hinteren Extremitäten sind flügelartig über dem Rücken gekreuzt. Der Brustteil der Wirbelsäule zeigt starke Dorsalkrümmung. Das Tier vermag sich mittels der vorderen Extremitäten noch zu bewegen, zeigt aber bereits verminderte Fresslust.

18. VII. Vormittags. Das Tier liegt still auf einer Stelle und macht nur auf starke Reize schwache Versuche sich fortzubewegen. Nahrung wird nicht aufgenommen. Im Lauf des Nachmittags vermehrt sich der Schwächezustand, jedoch bringen starke Reize des Schwanzes noch schwache Reflexe hervor; die sensiblen Teile des Rückenmarkes sind also noch leitungsfähig, doch machen sich die Reflexwirkungen nur im vorderen Teile des Körpers bemerkbar. Allmählich wird bei dem ständig auf der Seite liegenden Tier die Atmung schwächer und es tritt 4 h. 30' der Tod ein.

Ergebnis der Sektion, welche liebenswürdiger Weise von Professor TSCHERMACK ausgeführt wurde : Magen und Dünndarm sind fast ohne Inhalt; die Magenschleimhaut zeigt saure Reaktion.

Die Leber ist blass und enthält einen vereinzelten Zystizerkus.

Beim Eröffnen des Wirbelkanales zeigt sich die der Krümmung der Wirbelsäule entsprechende Partie vollständig erweicht, während die nach vorn und hinten gelegenen Abschnitte von gewöhnlicher Konsistenz sind.

Eine mikroskopische Untersuchung der erweichten Partie war leider nicht mehr möglich.

Es handelt sich also, wie dieser Fall ergibt, um eine anatomisch nachweisbare, schädigende Wirkung auf das zentrale Nervensystem, welche an einer begrenzten Stelle besonders intensiv auftritt und zur vollständigen

(1) Vergl. Münch. med. Wochenschr., 1905, N° 12, Bericht des Verein der Arzte in Halle a. S.



motorischen Lähmung der hinteren Extremitäten führt, um dann auch auf weitere Gebiete überzugreifen. An Meerschweinchen und Kaninchen sind Lähmungen der hinteren Extremitäten mit Anästhesie im Bereich der gelähmten Glieder bei bakterieller Infektion mit Diphterie, Cholera, Milzbrand u. a. verschiedenfach beschrieben worden; so beobachtete SCLAVO (1) bei 9 von 352 Kaninchen, die Milzbrandkultur subkutan und Antimilzbrandserum intravenös erhalten hatten, das Auftreten von zentral bedingten Lähmungen und Anästhesieen der hinteren Extremitäten, kombiniert mit unfreiwilligem Abgang von Fäzes und Urin.

Wenn er auch makroskopisch keine Veränderung des Rückenmarkes wahrnehmen konnte, so lag eine solche doch offenbar vor.

Wenn es bei meinen Versuchen bisher auch noch nicht gelang, das gleiche Vergiftungsbild nochmals hervorzurufen, so geht doch aus den oben mitgeteilten Versuchen hervor, dass dem Sabinol eine zentrallähmende Wirkung zukommt, die sich nicht blos während der Einatmung der Sabinoldämpfe zeigt, sondern oft erst stundenlang nachher ihren Höhepunkt erreicht; und zweifellos direkt bedingt wird durch den schädigenden Einfluss, den das Sabinol auf die Zentralorgane ausübt, wofür auch der mitgeteilte Sektionsbefund spricht. Es erscheint sehr wahrscheinlich, dass bei den von bakteriologischer Seite festgestellten ähnlichen Wirkungen ebenfalls ein toxisches Agens die Ursache ist, wofür auch der Umstand spricht, das SCLAVO bei 8 von 9 Fällen überhaupt keine Milzbrandbazillen mehr in den Tieren nachweisen konnte.

Es sind bisher schon manche Fälle bekannt geworden, in denen es gelang durch eine einmalige Vergiftung einen lang anhaltenden Krankheitszustand zu erzeugen nämlich bei den Versuchen von E. HARNACK (2) über die Wirkung des Schwefelwasserstoffs, sowie beim Menschen in den Fällen von spontanem Uebergang einer akuten Vergiftung (z. B. durch Blei, Arsen) in die chronische.

7. Citral.

Im Anschluss an die zyklischen wurde auch ein ätherisches Oel mit offner Kette auf seine Wirkung untersucht.

11 h. a. m. kommt eine weisse Maus unter eine mit Citral benetzte Glocke, ohne freilich zunächst, abgesehen von einer etwas verminderten Lebhaftigkeit, besondere Erscheinungen zu zeigen. Im Lauf der nächsten

(1) SCLAVO : Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. XXXII, 1902, S. 201—207.

(2) E. HARNACK : Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 34, 1894, S. 158 ff.



Stunden stellte sich eine derartige Betäubung ein, sodass 4 h. 25′ p. m. das Tier sich aus der Rückenlage nur mühsam umdrehen kann; bald tritt vollkommene Lähmung ein, während die Sensibilität zunächst wenigstens noch erhalten bleibt. Gegen Mittag des folgenden Tages geht die Lähmung in den Tod über.

Wie aus diesem Versuch hervorgeht, besitzt also auch das Citral eine lähmende Wirkung bei der Einatmung, was ganz den Angaben von H. HILDEBRANDT (1) entspricht.

Nachtrag.

Nachträglich habe ich auch die Einwirkung der Fäulnis (cf. p. 007) auf die Terpineol- 35° Glukuronsäure untersucht und beobachtet, dass während eines fünftägigen Stehens im Brutschrank mit Fäulnisflüssigkeit kein Geruch von abgespaltenem Terpineol 35° wahrzunehmen war, während bei der entsprechenden Probe mit Terpineol- 32° Glukuronsäure ein allerdings schwacher Terpineolgeruch auftrat, beim nachträglichen Destillieren der mit Schwefelsäure versetzten Flüssigkeiten gingen im Fall der Terpineol- 32° Glukuronsäure erhebliche Mengen Terpineol 32° über, im Falle der Terpineol- 35° Glukuronsäure höchstens Spuren.

Es scheint hieraus hervorzugehen, dass bei der geparten Verbindung die zersetzende Wirkung der Fäulnis nicht lediglich in einer Spaltung des Parungsproduktes in beide Komponenten besteht, sondern sich auch zum Teil wenigstens noch auf den aromatischen Kern erstreckt.

(1) H. HILDEBRANDT : Arch. f. exp. Path. u. Pharm., XLV, 1901, S. 129.

Aus dem pharmakologischen Institut der kaiserlichen Universität zu Kyoto.

Beiträge zur Chemie und Pharmakologie der Ginsengwurzel

von

Dr I. FUJITANI,
Assistent des Institutes.

I. Einleitung.

Der Ginseng, auch die Kraftwurz genannt, ist eine der kostbarsten Arzneien der Chinesen und wird bei ihnen als Universalmittel gegen alle Krankheiten sowie als Lebensverlängerungsmittel sehr gepriesen. Der echte oder koreanische Ginseng stammt von der Wurzel des Panax(1) Ginseng, C. A. Meyer (= P. Quinquefolius var. Ginseng, Regel et Maack, P. Quinquefolius var. coreense Sieb., P. Schinseng var. coreense Nees.), welcher in Korea und im nördlichen Teil Chinas einheimisch ist und auch bei uns kultiviert wird. Er wurde 1610 durch die Holländer auch in Europa bekannt. Wegen des hohen Preises kommt jedoch diese echte Wurzel kaum in den europäischen Handel.

Es gibt aber eine andere Art des Ginsengs, nämlich der amerikanische. Das ist die Wurzel des Panax quinquefolius L. (= Aralia quinquefolia Planch. et Decne, Aureliana canadensis Lafit.), die in Nordamerika wächst. Er soll dort wie Radix liquiritiae, sowie als leichtes Stimulans verwendet werden, kommt auch in den europäischen Handel und ersetzt in China den echten Ginseng.

(1) Von Panacea (πᾶς ganz, alles und ἄκος Heilmittel), der bekannten Göttin der Genesung.

Obwohl der Ginseng in Europa für beinahe wirkungslos erklärt(1) und auch in Japan jetzt für vollständig obsolet angesehen wird, behält er in China noch seinen Ruf. Wie stark der Verbrauch der Wurzel dort ist, kann man besonders aus den folgenden Daten ersehen, welche die Gesamtmenge und den Wert des Ginsengs angeben, der durch ein Ginsenggeschäft in Yokohama innerhalb der letzten 14 Jahre von Japan hauptsächlich nach China, exportiert wurde.

JAHRGANG	GEWICHT IN KIN (2)	WERT IN JEN (3)
1891	127 700	197.850
1892	165.200	253 870
1893	179.400	289.700
1894	326.100	419.798
1895	299.600	376.648
1896	318.200	435.260
1897	368.700	484.227
1898	356.000	423.837
1899	402.200	476.868
1900	402.900	407 640
1901	419.320	452.920
1902	415.000	394.250
1903	330.000	405.000
1904	278.000	500.000

Diese merkwürdige Pflanze wurde bis jetzt wissenschaftlich sehr wenig untersucht. Ob und wie sie pharmakologisch wirkt, darüber liegt sogar, soweit mir bekannt ist, keine Angabe vor. Zunächst werde ich die früheren Arbeiten kurz referiren.

GARRIQUES(4) war der erste, der im Jahre 1854 die Wurzel der P. quinquefolius chemisch einer genaueren Untersuchung unterzog. Nach ihm soll die Pflanze zuerst von RAFINESQUE analysiert worden sein, der darin ausser den gewöhnlichen Pflanzenbestandteilen einen kampherähnlichen Körper gefunden zu haben angibt(5), welchem der Forscher den Namen Panacin gab. GARRIQUES unterwarf die Pflanze im chemischen

(1) Vergl. ROSENTHAL, Synopsis plantarum, S. 559.

(2) 1 Kin = ungefähr 600 gr.

(3) 1 Yen = ungefähr 2 Mark.

(4) GARRIQUEZ : *Ueber das Panaquilon, einen neuen Pflanzenstoff*. Annalen d. Chemie u. Pharmacie. Bd. 90, S. 231, 1854.

(5) L. c., S. 232.

Laboratorium zu Göttingen unter der Leitung von Wöhler der chemischen Untersuchung und fand darin einen eigentümlichen Stoff, welcher hauptsächlich den Geschmack und, wie der Autor sagt, vielleicht auch die medizinische Wirksamkeit der Wurzel bedingt. Dieser Stoff wurde von ihm « Panaquilon » genannt.

Zur Gewinnung des Panaquilons bereitete er zuerst ein kaltes Infus der Wurzel, aus welchem die Eiweisskörper durch Erhitzen und darauffolgende Filtration entfernt wurden. Das Filtrat wurde stark eingeengt und mit einer gesättigten Lösung von Glaubersalz vermischt, wodurch ein dicker, klebriger, brauner Niederschlag entstand; derselbe wurde mit derselben Salzlösung nach Möglichkeit ausgewaschen und alsdann mit absolutem Alkohol behandelt, in welchem das Panaquilon löslich war. Nach der Verjagung des Alkohols wurde es in Wasser aufgenommen, mit Tierkohle gereinigt, die Lösung eingedampft und die Masse nochmals in absolutem Alkohol aufgelöst.

Das so dargestellte Panaquilon war ein amorphes gelbes Pulver, welches durch Tierkohle nicht zu entfärben war. Es war in Wasser und Alkohol leicht löslich, in Aether unlöslich, von einem dem Glyzyrrhizin ähnlichen, aber dabei bitterlichen Geschmack. Beim Erhitzen schmolz es unter Zersetzung und verbrannte ohne Rückstand. Die Analyse der bei 100° getrockneten Substanz gab im Mittel 45,77 % C und 8,10 % H, woraus sich die Formel $C_{20}H_{42}O_{15}$ berechnen liess. Die charakteristische Reaktion des Panaquilons war die schöne purpurrote Färbung, die beim Auflösen der Substanz in konzentrierter Schwefelsäure entstand.

Sowohl durch starke Säuren als auch durch verdünnte Säuren in der Hitze wurde das Panaquilon unter CO_2-Entwicklung in einen Körper, das Panakon, verwandelt, welches nicht in Wasser und Aether, wohl aber in Alkohol löslich war, und mikroskopisch sich als krystallinisch erwies. Die wahrscheinliche Formel des Panakons war $C_{19}H_{30}O_7$ (gefunden im Mittel : 60,14 % C, 8,89 % H), weshalb die Annahme des Autors wohl berechtigt schien, dass sich bei dieser Spaltung des Panaquilons ausser Panakon 2 Atome Kohlensäure und 6 Atome Wasser bildeten.

Im Jahre 1890 veröffentlichte Davydow (1) eine Arbeit, worin die Pharmakognosie und Chemie des Schin-sengs (2) näher behandelt wurde.

(1) Davydow : Pharmakognostische u. chem. Untersuchung d. Schin-seng-Wurzel. Pharmazeutische Zeitschrift für Russland. Jahrgang 29, S. 97, 1890.

(2) Synonym des Ginsengs. Beide Namen stammen von der chinesischen Benennung der Pflanze.



Die von ihm untersuchte Wurzel war der im Süd-Ussuri Gebiete gesammelte echte Ginseng. Er konnte daraus ebenfalls das Panaquilon isolieren. Zur Darstellung benutzte er folgende zwei Methoden, die gleich gute Resultate lieferten und weniger Zeit beanspruchen sollten, als das GARRIQUES'sche Verfahren.

1) Die kalt bereiteten wässerigen Auszüge der Wurzel werden unter Erwärmen auf dem Wasserbade mit Tierkohle behandelt, filtriert und zur Trockne eingedampft. Der gelbliche Rückstand wurde in siedendem 95 %-igen Alkohol gelöst, und der Alkohol abdestilliert.

2) Die Wurzel wurde mit 95 %-igem Alkohol ausgezogen, mit Tierkohle entfärbt und der Alkohol abdestilliert; der Rückstand wurde in kaltem Wasser aufgenommen; das darin als feine mikroskopische Tröpfchen suspendierte fette Oel wurde durch Filtration oder Ausschütteln mit Aether entfernt und das Filtrat zur Trockne eingedampft.

Die nach einem oder anderem der beiden Verfahren erhaltene Substanz war amorph, gab mit reiner konzentrierter Schwefelsäure eine blutrote Färbung, die allmählich von der Peripherie zum Zentrum fortschreitend in Rotviolett übergeht. Der Autor konnte ebenfalls das Panakon, bei der Behandlung des Panaquilons mit Säure, in krystallinischem Zustande erhalten.

Das Panaquilon soll nach ihm die Fähigkeit besitzen, beim Erhitzen mit Kupfersulfat in alkalischer Lösung (Trommersche Probe) dieselbe Farbenreaktion hervorzurufen wie Glukose, allerdings mit dem Unterschiede, dass 1) das Panaquilon Kupferoxydhydrat nicht in Lösung halten kann und 2) dass, wie langsam das Erhitzen auch vorgenommen wurde, das Kupferoxydul immer in wasserfreiem Zustande und krystallinischer Form abgeschieden wird. Weiter gibt er an, dass seine Substanz auf Lakmus sauer reagierte und bei vorsichtigem Zusatz von Millon'schem Reagenz unter dem Mikroskop eine allmählich krystallisierende Quecksilberverbindung entstand.

Ausser diesen beiden Veröffentlichungen ist der Ginseng, die geschätzte Heilpflanze der Chinesen, in einigen Handbüchern der Arzneimittellehre, wie PEREIRA-BUCHHEIM, HUSEMANN, BRESTOWSKI, nur ganz kurz behandelt. Da es mir fast undenkbar erschienen war, dass eine unwirksame Substanz, wie es beim Ginseng angenommen wird, von Millionen von Menschen durch Jahrtausende hindurch so hoch geschätzt werden könnte, habe ich es unternommen, sie besonders pharmakologisch näher zu untersuchen. Die Resultate werden im folgenden mitgeteilt.

II. Chemie des Ginsengs.

Die von mir untersuchten Präparate stammten teils von dem in Korea wachsenden, teils von dem in Japan kultivierten P. Ginseng C. A. MEYER. Ehe ich zu der Beschreibung der Droge übergehe, werde ich einiges über die Bereitungsweise derselben bemerken.

Die Wurzeln der mindestens vier Jahre alten Pflanze werden in den Sommermonaten gesammelt, sorgfältig von den Faserwurzeln befreit, dann in kochendes Wasser geworfen und nachher an der Sonne, zuweilen bei künstlicher Wärme getrocknet. Es gibt aber manchmal Drogen, die nicht gebrüht, sondern bloss getrocknet werden. Auch die Faserwurzeln kommen als schlechteste Sorte im den Handel und selten auch noch jüngere Wurzeln(1).

Der Ginseng hat eine Länge bis zu 15 cm, und eine Dicke bis zu 2 cm., zeigt zahlreiche Längsfurchen, und ist, besonders bei der koreanischen Sorte, in mehrere Aeste geteilt, die sich auf verschiedenen Höhen befinden. DAVYDOW sagt mit Recht, dass der an der Wurzel bleibende Abschnitt des oberirdischen Teils beim getrockneten Präparate äusserst originelle Formen z. B. die eines menschlichen Kopfes annimmt. Die Aehnlichkeit wird um so vollständiger, wenn jene Aeste parweise wie Hände und Füsse von der Wurzel austreten, wie es häufig genug tatsächlich der Fall ist(2). Die Farbe schwankt zwischen mattweiss und bräunlich-gelb. Die echt koreanische Sorte ist gewöhnlich tiefer gefärbt und etwas hornartig durchscheinend, riecht schwach aromatisch und schmeckt bitterlich süss.

Als wahrscheinlichen Träger der Wirkung konnte ich sowohl aus dem koreanischen als auch dem japanischen Ginseng eine Substanz darstellen, welche der von GARRIQUES und von DAVYDOW isolierten entspricht. Nur gelang mir die Darstellung dieses Körpers in viel reinerer Form, und ich will für ihn den Namen Panaquilon beibehalten, obwohl er sich in seinen Eigenschaften wesentlich von den Substanzen unterscheidet, welchen die beiden genannten Forscher diesen Namen beigelegt haben.

(1) Vergl. JAMAGUCHI : Pharmaceutical Journal and transactions. Vol. 14, S. 990; zitiert nach Jahresbericht d. Pharmacie, Jahrgang 1883—1884, S. 253.

(2) Daher der chinesische Name Gin (=Mensch), seng (=langsam) d. h. die langsam wachsende menschenähnliche Wurzel. Die Angabe von ARMAND (L. Union 9. 1861 zitiert nach SCHMIDT's Jahrbücher Bd. 110, S. 293) dass « Gin » oder « Nin » Apfel und « seng » Gesundheit, Stärke bedeuten solle, ist falsch.



Darstellungsmethode des Panaquilons.

Die feingeschnittene Wurzel wurde mehrere Male jedesmal stundenlang mit 95 %-igem Alkohol auf dem Wasserbad extrahiert. Die gesammelten Auszüge wurden durch Destillation vom Alkohol befreit. Der entstandene süsslich-bitter schmeckende, dunkelbraune, sauer reagierende Syrup, der beim Wasserzusatz unter Abscheidung der harzigen Masse milchig aussieht und sich garnicht klar filtrieren liess, wurde mit Tierkohle vermischt, erwärmt und filtriert.

Um den Zucker, der in beträchtlicher Menge in dem Filtrat enthalten war, zu entfernen, wurde diese langsam eingeengt und mit starkem Alkohol behandelt, wobei der stark süss schmeckende Anteil, der sich nach der Reinigung als Rohrzucker erwies, gefällt wurde. Das Filtrat des Niederschlags enthielt ausser Panaquilon noch eine andere Substanz, die direkt alkalische Kupferlösung in der Wärme reduzierte. Die mehrmalige Wiederholung der Fällung durch absoluten Alkohol vermochte diese nicht zu entfernen. Sie ging sogar teilweise in Aether-Alkohollösung über.

Diese lävuloseartige Substanz musste also in dem Davydow'schen Panaquilon enthalten gewesen sein und ihm die Fehling'sche Lösung reduzierende Eigenschaft gegeben haben. Die vollständige Trennung derselben wurde nur erzielt durch die Garriques'sche Aussalzungsmethode mit Glaubersalz, wodurch auch der Rohrzucker mitentfernt wurde. Ich verfuhr also folgendermassen :

Das mit Tierkohle behandelte Filtrat wurde mit Glaubersalz in Substanz gesättigt und auf dem Wasserbad unter Umrühren gelinde erwärmt, wobei sich die ausgeschiedenen Flocken des Panaquilons allmählich zu einer dunkelbraunnen, klebrigen Masse zusammenballten. Dieses rohes Panaquilon wurde zuerst mit gesättigter Glaubersalzlösung ausgewaschen, dann durch wiederholtes Auflösen in Wasser und nachheriges Fällen durch Glaubersalz gereinigt. Zuletzt wird es mit absolutem Alkohol behandelt, wobei das Panaquilon allein in Lösung übergeht und das Salz zurückbleibt. Nachdem die letzte Spur der Salzes durch wiederholte Behandlung mit absolutem Alkohol entfernt war, wurde die alkoholische Panaquilonlösung nochmals mit Tierkohle entfärbt, eingedampft, in wenig absolutem Alkohol aufgenommen und mit absolutem Aether gefällt, wodurch das reine Panaquilon in farblosen Flocken niedergeschlagen wurde. Es wurde auf dem Filter mittelst Wasserstrahlpumpe rasch gesammelt, mit Aether gewaschen und schliesslich im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

Da die Aetheralkohollösung gewöhnlich noch Panaquilon enthält, wurde dieselbe eingedampft und die Prozedur wiederholt.

Die Ausbeute des Panaquilons schwankte je nach dem Präparate zwischen 0,1 und 0,75 % der lufttrockenen Droge. Den grössten Panaquilongehalt zeigte aber immer die Faserwurzel, die im Handel als schlechteste Sorte bezeichnet wird (s. o.).

Eigenschaften des Panaquilons.

Das von mir dargestellte Panaquilon bildet ein schneeweisses amorphes Pulver, welches rein bitter schmeckt und in Wasser, Alkohol jeder Stärke, Eisessig und Benzol, aber nicht in Aether, Chloroform, Azeton, Petroleumäther und Amylalkohol löslich ist. Die wässerige Lösung reagiert neutral, schäumt beim Umrühren und dreht die Ebene des palarisierten Lichts nach links. Das Panaquilon kann Fehling'sche Lösung nicht reduzieren. Wenn es aber vorher mit verdünnten Mineralsäuren erhitzt wird, so spaltet es unter Abscheidung eines krystallinischen Stoffes und Entwickelung von Kohlensäure einen alkalische Kupfersulfatlösung reduzierenden Körper ab, der die Ebne des polarisierten Lichtes nach rechts dreht und mit Phenylhydrazin ein Osazon bildet, dessen Schmelzpunkt 202°C ist, infolgedessen also mit Wahrscheinlichkeit als Glykose angesprochen werden kann. Das Panaquilon muss demnach für ein Glykosid angesehen werden. Das Panaquilon wird beim Erhitzen gegen 172°C unter Aufschäumen zu einer braunen Masse zersetzt.

Reaktionen des Panaquilons.

Konzentrierte Schwefelsäure gibt mit Panaquilon zunächst orangerote Färbung, welche allmählich in Rot und schliesslich nach mehreren Minuten in Purpurrot übergeht. Beim Wasserzusatz verschwindet diese Färbung, und es entsteht eine weisse Fällung.

Konzentrierte Salpetersäure löst das Panaquilon gelblich auf. Beim Wasserzusatz entsteht ebenfalls weisse Fällung. Ebenso verhält sich konzentrierte Salzsäure.

Die Alkalilaugen lösen Panaquilon farblos auf. Beim Kochen wird die Lösung schwach gelb gefärbt.

Erdmann'sches Reagens gibt mit Panaquilon rötlich braune Färbung, die allmählich in dunkelbraun übergeht.

Fröhde'sches Reagens gibt zuerst bräunlich rote, dann dunkelviolette Färbung.

Die wässerige Lösung des Panaquilons gibt mit Gerbsäure einen Niederschlag. Sie wird weder durch Bleiazetat noch durch Bleiessig, wohl aber durch ammoniakalischen Bleiessig gefällt.



Alkalische Kupferlösung ruft in der wässerigen Panaquilonlösung eine flockige blaue Fällung hervor, die wahrscheinlich die Kupferverbindung des Panaquilons ist, denn sie gibt mit Wasser gewaschen und dann mit H_2S zersetzt wieder das unveränderte Panaquilon.

Um den Unterschied der Eigenschaften zwischen dem von mir dargestellten Panaquilon und dem der früheren Autoren besser übersehen zu können, habe ich folgende Tabelle zusammengestellt.

	PANAQUILON von GARRIQUES	PANAQUILON von DAVYDOW	PANAQUILON von FUJITANI
FARBE	gelb	gelb	schneeweiss
Löslichkeit	löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Aether	wie das GARRIQUES'sche	löslich in Wasser, Alkohol Eisessig und Benzol, unlöslich in Aether, Chloroform, Petroläther u. s. w.
Geschmack	dem Glyzyrrhizin ähnlich, dabei aber bitter	wie das GARRIQUES'sche	rein bitter.
Reaktion	—	wässerige Lösung reagiert sauer	neutral.
FEHLING'sche Lösung	keine Oxydulbildung	das Kupfer wird nicht in Lösung gehalten, aber beim Erhitzen reduziert	Bildung der Cu-Verbindung, beim Erhitzen keine Reduktion.
mit verdünnten Säuren erhitzt	spaltet CO_2 und Panakon ab	spaltet Panakonkrystalle ab	spaltet CO_2, Zucker (Glykose?) und einen krystallinischen Körper ab
Konzentrierte H_2SO_4	purpurrote Färbung	blutrot, dann rotviolett	orangerot, rot, schliesslich purpurrot.
Alkalien	braune Färbung	—	farblos, erst beim Kochen schwachgelb.
Polarisationsebene	—	inaktiv	dreht nach links.

Wie man aus dieser Zusammenstellung ersehen kann, haben wir eine Substanz vor uns, welche von dem GARRIQUES'schen und DAVYDOW'schen Panaquilon ziemlich verschieden ist. Der Hauptunterschied ist die glykosidische Natur meiner Substanz, die von GARRIQUES nicht konstatiert wurde Die anderen Abweichungen hängen von der Gegenwart der Farbstoffe und des Zuckers ab, die die Präparate der genannten beiden Autoren verunreinigten und Farbe, Geschmack, Reduzierbarkeit u. s. w. der letzteren so modifiziert hatten.

Dass aber das von mir erhaltene Panaquilon die Hauptmasse der von beiden Autoren isolierten Substanz bildete, ergibt sich mit grösster Wahrscheinlichkeit aus den Löslichkeitsverhältnissen, dem bitterem Geschmack und der Schwefelsäurereaktion.



ZUSAMMENSETZUNG DES PANAQUILONS.

Die Elementaranalyse, die ich an verschiedenen Präparaten ausgeführt habe, hat ein ebenfalls von dem GARRIQUES'schen abweichendes Resultat ergeben.

Da das Panaquilon auf 100°C erhitzt, besonders wenn es vorher nicht gut getrocknet ist, manchmal eine gelbliche Farbe annimmt, so wurde es im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet. Die Gewichtskonstanz wurde sehr langsam, erst nach einigen Monaten erreicht. Die so getrocknete Substanz gab bei der Verbrennung folgende Daten :

NUMMER	Gewicht der Substanz	Asche	Gewicht der aschefreien Substanz	CO_2 in gr.	H_2O in gr.	C		H	
						in gr.	%	in gr.	%
Präparat I. 1	0,1600	0,0024	0,1576	0,3332	0 1301	0 0909	57,68	0,0144	9,14
» » 2	0,1658	0,0024	0,1634	0,3468	0,1252	0,0946	57,89	0,0139	8,50
» » 3	0,1616	0,0026	0,1590	0,3349	0,1289	0,0913	57,44	0,0143	8,99
» » 4	0,1621	0,0030	0,1591	0,3373	0,1264	0,0919	57,82	0,0140	8,83
Präparat II. 5	0,2311	0,0008	0,2303	0,4890	0,1730	0,1334	57,92	0,0192	8,35
Präparat III. 6	0,2515	0,0035	0,2480	0,5257	0,1019	0,1434	57,82	0,0213	8,59
» » 7	0,2534	0 0041	0,2493	0,5296	0,1917	0,1444	57,92	0,0213	8,54

Das Panaquilon enthält also im Mittel :

57,78 % C und 8,71 % H.

Die Bestimmung der Molekulargrösse habe ich nach der Methode der Gefrierpunktsbestimmung von BECKMANN vorgenommen. Als Lösungsmittel diente Wasser. Die Resultate waren folgende :

Nummer	Gewicht der Substanz	Gewicht des Wassers	Gefrierpunkts-erniedrigung	Berechnetes Molekulargewicht
1.	0,1089	24,85	0,012°C	675
2.	0,3131	24,85	0,032°C	685

Das gefundene Molekulargewicht ist daher im Mittel 680.

Die chemische Zusammensetzung des Panaquilons, die sich aus obigen Daten berechnen lässt, ist also :

$$C_{32}H_{56}O_{14}.$$

	Gefunden im Mittel	Berechnet
C	57,78 %	57,83 %
H	8 71 %	8,43 %
Molekulargewicht	680	664

Wenn das Panaquilon, nachdem es vorher in Vakuum gut getrocknet war, in diesem über Schwefelsäure auf 100°C erhitzt wird, gibt es einen anderen Prozentgehalt des Kohlen- und Wasserstoffs, nämlich :

NUMMER	Gewicht der Substanz	Asche	Gewicht der aschefreien Substanz	CO_2 in gr.	H_2O in gr.	C in gr.	C %	H in gr.	H %
1.	0,1529	0,0021	0,1508	0,3249	0,1198	0,0886	58,75	0,0133	8,82
2.	0,1610	0,0023	0,1587	0,3392	0,1270	0,0925	58,29	0,0141	8,89

Im Mittel : 58,54 % C; 8,85 % H, woraus man folgende Formel berechnen kann :

$$C_{32}H_{55}O_{13,5} \text{ oder } C_{32}H_{56}O_{14} - 1/2\ H_2O.$$

	Gefunden im Mittel	Berechnet
C	58,54 %	58,62 %
H	8,85 %	8,39 %

Das Panaquilon verliert also auf 100°C erhitzt, ein halbes Molekül seines Konstitutionswassers.

Wenn wir die Resultate meiner Verbrennung mit denen GARRIQUES' vergleichen, so fällt es uns auf, dass das GARRIQUES'schen Panaquilon viel ärmer an C und H ist. Der Grund dafür ist sehr wahrscheinlich darin zu suchen, dass dieses mit sauerstoffreicherer Substanz, wahrscheinlich mit Zucker, verunreinigt war.

III. Pharmakologie des Panaquilons.

Obwohl das Ginseng, wie schon angegeben wurde, im Orient seit langem als ein unentbehrliches Arzneimittel gilt, liegen merkwürdiger Weise keinerlei Angaben der Wirkungsart weder der Droge noch der Bestandteile derselben vor. Aus den chinesischen Schriften ist eine bestimmte Wirkung oder Indikation der Pflanze kaum zu ersehen, da sie als ein Universalmittel fast gegen alle Krankheiten und Symptome empfohlen wurde. Als ich das Panaquilon rein erhalten konnte, fiel mir zuerst die schäumende Eigenschaft seiner wässerigen Lösung auf, die gewöhnlich bei Saponinlösungen angetroffen wird. Die Gegenwart des Saponins in dieser Pflanze war ausserdem nicht unwahrscheinlich, da man hie und da bei den Araliaceae solches auffinden konnte(1), und neuerdings es E. INOUE(2) gelang, aus den Wurzel von Aralia repens, die

(1) Vergl. DRAGENDORFF : *Die Heilpflanzen der verschiedenen Völker u. Zeiten*. Stuttgart. 1898, S. 502.

(2) INOUE : Journal of pharmacie. Vol. 242, S. 327, 1902 (japanisch).

ebenfalls im Orient als Arzneimittel gebraucht wird, ein Saponin zu isolieren. Aber, dass dem nicht so war, wurde bald konstatiert, denn das Panaquilon ist durchaus nicht fähig, die roten Blutkörperchen aufzulösen.

Die allgemeinen Erscheinungen, die an Versuchstieren nach der Darreichung des Panaquilons beobachtet werden, sind die Lähmungen besonders motorischer Funktionen.

Wenn man Fröschen die wässerige Lösung des Panaquilons subkutan beibringt, so werden zunächst seine willkürlichen Bewegungen seltener und träger, dann nimmt die Atmung an Zahl und Stärke ab und bald liegt das Tier in den vorgeschrittenen Stadien bewegungslos in flacher Stellung. Eine Zeit lang behält aber das Tier noch die Fähigkeit, auf mechanischen Reiz zu reagieren. Schliesslich gehen alle motorische Funktionen gänzlich verloren. Nur durch die elektrische Reizung des Rückenmarks wird noch eine Zuckung erzielt. Auch das Herz wird in dieser Zeit schlaff gelähmt gefunden.

Auf die Warmblüter wirkt das Panaquilon sehr schwach. Nur die intravenöse Injektion verhältnismässig grosser Dosen verursacht leichte Erscheinungen wie Trägheit, Neigung zum Schlaf u. s. w.

Als Belege seien hier einige Versuchsprotokolle angeführt.

Versuch 1.

Mittelgrosse Rana esculenta.
11 h. 10', Atmung 70 in der Minute.
14', 0,01 gr. Panaquilon in den Brustlymphsack.
1 h., keine Veränderung wahrnehmbar.
2 h., Bewegung etwa träge, Atmung 68.
5 h. 30', Status unverändert, Atmung 63.
Versuch abgebrochen.

Versuch 2.

Mittelgrosse Rana esculenta.
11 h. 15', Atmung 75
17', 0,025 gr. Panaquilon in den Brustlymphsack.
25', willkürliche Bewegungen träger.
35', Atmung 38.
40', Körperhaltung schlaff.
50', kehrt sich mit Mühe aus der Rücken- in die Bauchlage um.
12 h., Lähmung nimmt zu. Atmung flach, unregelmässig, langsam. Mechanische Reizung wird mit sehr schwacher Bewegung beantwortet.
2 h. 40', vollständige Lähmung. Herz wird in unvollständiger Diastole stillstehend gefunden.



Versuch 3.

Männliches Kaninchen von 2550 gr. Körpergewicht:

1 h., 0,7 gr. Panaquilon in die Ohrvene.

5', Neigung zum Schlaf.

8', schläft. Wacht durch leichte Berührung auf. Der Gang etwas träge.

20', schläft immer, wird aber durch jede leichte Berühung aufgeweckt.

3 h., Status idem.

6 h., etwas erholt, aber Neigung zum Schlaf besteht. Nachher hat das Tier sich allmählich erholt und wurde am nächsten Morgen beinahe normal gefunden.

Versuch 4.

Männlicher Hund von 6350 gr. Körpergewicht.

10 h. 33', 1,0 gr. Panaquilon in die rechte Halsvene.

40', keine Veränderung.

50', Bewegungen etwas träge. Ab und zu Schlaf, durch leise Geräusche unterbrochen.

11 h., Status idem.

20', deutlich erholt.

50', Bewegungen wieder lebhaft.

Die peripheren Organe, auf welche das Panaquilon wirkt, sind das Herz und die Skeletmuskeln. Die Muskelwirkung ist nur beim Frosch mit Sicherheit nachzuweisen, während die Herzwirkung auch bei Warmblütern beobachtet werden kann.

WIRKUNG DES PANAQUILONS AUF DEN FROSCHMUSKEL.

Wenn der Muskel direkt mit der Panaquilonlösung in Berührung gebracht wird, so verliert er allmählich seine Erregbarkeit gegen elektrische Reize. Es wird einerseits die Hubhöhe niedriger und anderseits die Reizschwelle grösser; doch bleibt die Form der einzelnen Zuckungskurve unverändert.

Ich lasse hier einige Muskelkurven folgen, welche auf folgende Weise erhalten wurden.

Die beiden Gastroknemien eines Frosches (Esculenta) werden in üblicher Weise unter möglicher Schonung herauspräpariert und in RINGER'sche Flüssigkeit gebracht. Nach halbstündigem Verweilen werden die Muskeln hinter einander in der feuchten Kammer befestigt und mit einzelnen Oeffnungsinduktionsschlägen des von 2 DANIELL'schen Elementen ausgehenden konstanten Stroms direkt gezeigt. Nachdem auf solche Weise konstatiert worden war, dass die beiden Muskeln sich in Bezug auf ihre Erregbarkeit ziemlich gleich verhielten, wurde der eine Muskel in eine RINGER'sche Flüssigkeit eingetaucht, welcher eine gewisse Menge Panaquilon zugesetzt war, während der andere zur Kontrolle wieder in die



frühere Flüssigkeit gebracht wurde. Von Zeit zur Zeit wurde dann der vergiftete Muskel auf seine Erregbarkeit geprüft, welche je nach der Konzentration des Giftes mehr oder weniger rasch abnahm. Vergleichsweise überzeugte ich mich, dass der Kontrollmuskel noch seine normale Erregbarkeit bewahrte. (In Bezug auf Einzelheiten s. die Kurven und ihre Erklärung am Schluss der Arbeit.)

Die Abnahme bezw. das Verschwinden der Muskelerregbarkeit, wird auch am kuraresierten Muskel konstatiert, sodass diese Erscheinung lediglich als eine direkte Muskelwirkung des Panaquilons aufgefasst werden muss. Die Kurarisierung des Muskels geschah dadurch, dass der Ringer'schen Flüssigkeit von vornherein das Kurare in der Konzentration von 0,017 Prozent zugesetzt wurde, was durch zahlreiche Vorversuche als am passendsten festgestellt wurde. Der Versuchsmuskel wurde also in der das Panaquilon und Kurare enthaltenden Ringer'schen Flüssigkeit vergiftet, während der Kontrollmuskel in Ringer'scher Lösung aufbewahrt wurde, welche die gleiche Konzentration von Kurare aufwies. (S. Kurve 8.)

Ausser dieser Abschwächung der Erregbarkeit ruft das Panaquilon eine deutliche Abnahme der absoluten Kraft und der Arbeitsleistung des Skeletmuskels hervor, welche schon bei einer Dosis, welche noch nicht eine wahrnehmbare Erniedrigung der Zuckungskurve zur Folge hat, oder in einem Stadium, in welchem die letztere noch keine Veränderung erfährt, stattfindet. Die Bestimmung wurde an den ausgeschnittenen und in Ringer'scher Flüssigkeit bezw. panaquilonhaltiger Ringer'scher Flüssigkeit aufbewahrten Froschwadenmuskeln ausgeführt. Das Verfahren war dasjenige, welche von Honda (1) ausprobiert und beschrieben wurde. Beispiel :

Versuch 9.

Mittelgrosse R. esculenta.

Wirkliche Belastung in gr.	1 Stunde lang in Ringer'scher Flüssigkeit die 0,05 % Panaquilon enthalt; aufbewahrt		2 Stunden lang in Ringer'scher Flüssigkeit	
	Zuckungshöhe in mm.	Arbeit in gr. × mm.	Zuckungshohe in mm.	Arbeit in gr. × mm.
20,0	1,50	30,0	1,66	33,2
70,0	0,90	63,0	1,05	73,5
100,0	0,63	65,0	0,37	57,0
130,0	0,10	13,0	0,50	65,0
160,0	0	0	0,16	25,6
190,0	—	—	0	0
20,0	0,80	—	1,51	—
	Arbeitssumme	171,0		254,3

(1) Honda : Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. 52, S. 89, 1905.



Versuch 10.

Mittelgrosse R. esculenta.

Wirkliche Belastung in gr.	1 2/3 Stunden lang in Ringer'scher Flüssigkeit die 0,05 °/o Panaquilon enthält.		2 1/2 Stunden lang in Ringer'scher Flüssigkeit	
	Zuckungshöhe in mm.	Arbeit in gr. × mm.	Zuckungshöhe in mm.	Arbeit in gr. × mm.
20,0	2,00	40,0	2,10	42,0
70,0	1,10	77,0	1,19	83,3
100,0	0,59	59,0	0,83	83,0
130,0	0,05	6,5	0,50	65,0
160,0	0	0	0,08	12,8
190,0	—	—	0	0
20,0	1,08	—	1,60	—
	Arbeitssumme	182,5		286,1

Man sieht aus obigen Daten, dass die Arbeitsleistung der vergifteten Muskeln bei kleinerer Belastung kaum eine Abnahme erfährt, dass aber bei der Zunahme der Belastung der Unterschied zwischen normalen und vergifteten Muskeln immer grösser wird. Sehr augenfällig ist besonders die Abschwächung der absoluten Kraft, d. h. maximalen Belastung, die der Muskel eben noch erheben konnte.

Durch die vorstehenden Untersuchungen wurde das Panaquilon als ein Gift erkannt, durch welches die Skeletmuskeln von vornherein eine Abschwächung erfahren.

Wirkung des Panaquilons auf das Herz.

Wenn man den *Frosch* in einem Stadium der Panaquilonwirkung, wo die allgemeine Lähmung noch keine vollständige ist, fenstert, so findet man manchmal das Herz gelähmt. Am vorher blossgelegten Herzen werden bei der direkten Applikation des Giftes zuerst die Abnahme sowohl der Zahl als auch der Stärke der Herzschläge und schliesslich der Stillstand desselben in paretischer Stellung beobachtet. Das gelähmte Herz ist weder durch mechanische Reize noch durch Atropin wieder in Bewegung zu setzen.

Versuch 11.

Mittelgrosse Rana esculenta.

9 h. 17', Herz blossgelegt. Vor der Vergiftung war Pulszahl in der Minute 20—21.
39', 2 Tropfen von 5 °/o Panaquilonlösung direkt auf das Herz.
44', Pulszahl 21 in der Minute.
55', » 22 »
10 h. 6', » 22 »
19', » 19 »
40', » 18 » Kontraktion schwach.

11 h., Pulszahl 12 in der Minute.
38', 2 Tropfen von 5 % Lösung.
45', Pulszahl 7 in der Minute.
12 h., Stillstand in unvollständiger Diastole. Mechanische Reize rufen nur schwache Kontraktionen hervor.
30', keine Reaktion auf mechanische Reize.

Versuch 12.

Mittelgrosse Rana esculenta.
10 h. 40', Herz blossgelegt. Herzschlag 27 in der Minute.
42', 4 Tropfen von 15 % Panaquilonlösung auf das Herz.
47', Pulszahl 17 in der Minute.
52', » 16 »
57', » 15 »
11 h. 2', » 15 »
25', 2 Tropfen von 15 % Lösung.
12 h. 20', Pulszahl 8 in der Minute.
55', » 7 »
1 h. 20', Herzschlag sehr langsam, unregelmässig, schwach.
35', Stillstand. Mechanisch unerregbar.

Versuch 13.

Mittelgrosse Rana esculenta.
9 h. 19', Herz blossgelegt. Vor der Vergiftung war die Pulszahl 20-21 in der Minute.
39'. 4 Tropfen von 5 % Panaquilonlösung auf das Herz.
46', Pulszahl 18 in der Minute.
53', » 17 » , schwach.
55', » 16 »
10 h. 7', » 14 »
17', » 12 » , sehr schwach.
40', » 10 »
11 h., » 10 »
2 Tropfen von 0,5 % Atropin sulfuricum auf das Herz.
10', Pulszahl 10 in der Minute.
51', » 3 »
56', Nur Andeutung der Herzkontraktion.
12 h. 10', Vollständiger Stillstand. Mechanisch unerregbar.

Diese Versuche zeigen also zur Genüge, dass der Herzmuskel selbst, analog dem Skeletmuskel, der Angriffspunkt des Panaquilons ist. Die Herzmuskellähmung tritt ebenfalls an Warmblütern zu Tage.

Ich habe an *Kaninchen* zahlreiche Versuche angestellt und konnte feststellen, dass das Gift in grösseren Dosen direkt in die Venen injiziert, eine Herabsetzung des Arteriendrucks manchmal bis auf die Hälfte



verursacht. Dabei erfährt auch die Zahl der Herzschläge eine Abnahme, doch nicht in dem Masse wie die Druckabnahme. Beispiel :

Versuch 14.

Kaninchen von 2550 gr. Körpergewicht.

Kanüle in die rechte Halsarterie eingebunden und und mit Quecksilbermanometer verbunden.

Zeit	Blutdruck in mm. Hg.	Herzschläge in 10 Sekunden	Bemerkungen
9 h. 51′	105,0	39	
57′	105,0	39	
10 h. 3′	105,0	39	
5′	—	—	0,3 Panaquilon in die linke Ohrvene
40″	100,0	39	
7′	97,0	40	
9′	95,0	39	
12′	91,0	39	
16′	89,0	39	
23′	89,0	39	
31′	89,0	39	
37′	92,0	38	
47′	94,0	38	
11 h. 1′	94,0	38	
4′	98,0	38	
30″	—	—	0,15 Panaquilon in die linke Ohrvene.
5′	97,0	38	
7′	91,0	38	
15′	92,0	38	
26′	92,0	38	
35′	91,0	38	
48′	91,0	38	Versuch abgebrochen.

Dass diese Druckerniedrigung nicht auf einer Vagusreizung beruht, ergibt sich aus der durch zahlreiche Versuche festgestellten Tatsache, dass das atropinisierte Kaninchen ebenfalls eine Blutdrucksenkung wie gewöhnlich zeigt. Dass sie ebenso wenig von einer Lähmung der peripheren Gefässe abhängt, zeigt unzweideutig der folgende Versuch am chloralisierten Kaninchen. Wenn nämlich die Gefässe vorher mit Chloralhydrat vollständig gelähmt sind, so sinkt der Druck sehr beträchtlich. In diesem Stadium ist kein gefässerweiterendes Mittel im Stande, eine weitere Druckerniedrigung zu erzeugen. Es vermag dies nur ein herzlähmendes Gift. Das Versuchsresultat war folgendes ;

Versuch 15.

Kanichen von 2550 gr. Körpergewicht.

Zeit	Blutdruck in mm. Hg.	Herzschläge in 10 Sekunden	Bemerkungen
12 h. 35′			2,0 Chloralhydrat in Magen gegeben.
1 h. 10′			Seitenlage.
			Rechte Karotis mit Manometer verbunden.
2 h. 45′	62,0	37	
47′	68,0	37	
50′	64.0	36	
51′ 20″	—	—	0,3 Panaquilon in die linke Ohrvene.
30″	52,0	36	
52′	56.0	37	
54′	54,0	35	
57′	52,0	35	
3 h. 6′	53,0	35	
16′	49,0	35	
45′ 40″	60,0	32	
50″	—	—	0,15 Panaquilon in die linke Ohrvene.
46′ 40″	54,0	32	
50′ 30″	54,0	31	
52′	56,0	32	
4 h. 13′	63,0	30	
15′ 20″	62,0	30	Versuch abgebrochen.

Das Panaquilon kann also den vorher durch Chloral stark herabgesetzten Blutdruck noch weiter vermindern; es ist somit ein herzlähmendes Gift. Ob die motorischen Ganglien oder die Muskulatur selbst dabei die Schuld tragen, bleibt unentschieden. Doch könnte es wohl berechtigt sein anzunehmen, aus Analogie mit dem Kaltblüterherzen die Lähmung der Muskulatur als Ursache der Herzschwäche verantwortlich zu machen.

Durch die Ergebnisse meiner Tierversuche lässt sich der Wert des Ginsengs als Heilmittel kaum erklären. Es muss dahingestellt bleiben, wie diese Pflanze ihren Ruf als Medikament erhalten hat. Mir scheint es jedoch undenkbar, dass das Panaquilon — ein schwach muskellähmendes Gift — den Namen eines Universalmittels, welches sogar das Leben verlängern könne, mit Fug und Recht trägt.

ERKLÄRUNG DER KURVEN.

Versuch 5.

Grosse Rana esculenta.

A) Linker Gastroknemius. Vergiftung durch 0,5 % Panaquilon. Volkommene Unerregbarkeit des Muskels nach 1 Stunde.

*5a*1 Normal. Rollenabstand R. A. 15 cm.

*5a*2 30 Min. nach der Vergiftung. R. A. 0 cm.

*5a*3 Nicht abgebildet. 1 Stunde nach der Vergiftung, kaum noch ein Erheben der Zuckungskurve über die Nullinie sichtbar. R. A. 0 cm.

B) Rechter Gastroknemius. (Kontrolle.)

*5b*1 Normal. R. A. 15 cm.

*5b*2 5 Stunden nach dem Herauspräparieren. R. 15 cm.

Versuch 6.

Dieselbe Versuchsanordnung.

A) Rechter Gastroknemius. Vergiftung durch eine 0,1 % Panaquilonlösung. Erst nach 3 Stunden wird der Muskel unerregbar.

*6a*1 Normal. R. A. 15 cm.

*6a*2 30 Min. nach Beginn der Vergiftung. R. A. 15 cm.

*6a*3 1 Stunde nach Beginn der Vergiftung. R. A. 15 cm.

*6a*4 2 Stunden. R, A. 15 cm.

*6a*5 2 1/2 Stunden. R. A. 0 cm.

*6b*2 (1) 3 Stunden nach Beginn der Vergiftung. R. A. 0 cm.

B) Linker Gastroknemius. (Kontrolle.)

*6b*1 Normal. R. A. 15 cm.

*6b*3 9 Stunden nach dem Herauspräparieren. R. A. 15 cm.

Versuch 7.

Grosse Rana esculenta.

A) Linker Gastroknemius. Vergiftung durch eine 0,05 %-ige Panaquilonlösung. Bis zur 3. Stunde ist kein Einfluss auf die Zuckungskurve wahrnehmbar. Erst in der 5. Stunde wird die elektrische Erregbarkeit etwas vermindert, doch bleibt der Rest noch sehr lange erhalten.

*7a*1 Normal. R. A. 20 cm.

*7a*2 1 Stunde nach Beginn der Vergiftung. R. A. 20 cm.

*7a*3 3 Stunden. R. A. 20 cm.

5 Stunden. R. A. 20 cm. Zuckungskurve erhebt sich nicht mehr über die Nullinie.

*7a*4 5 Stunden, aber R. A. 15 cm.

7 Stunden nach Beginn der Vergiftung bei R. A. 10 cm. (nicht abgebildet) Zuckungskurve kaum über der Abszisce; erst bei R. A. 5 cm. Zuckung.

*7a*5 7 Stunden. R. A. 5 cm.

---

(1) Aus Versehen ist die diese Kurve hinter *6b*1 gekommen, sie müsste eigentlich als *5a*6 vor *5b*1 stehen.



B) Rechter Gastroknemius. (Kontrolle.)

7b1 Normal. R. A. 20 cm.

7b2 9 Stunden nach dem Herauspräparieren des Muskels. R. A. 20 cm.

Versuch 8.

Grosse Rana esculenta.

A) Linker Gastroknemius. Vergiftung durch 0,1 % Panaquilon nach vorheriger Kuraresierung.

8a1 Normal. R. A. 10 cm.

8a2 1 Stunde nach Beginn der Vergiftung. R. A. 10 cm.

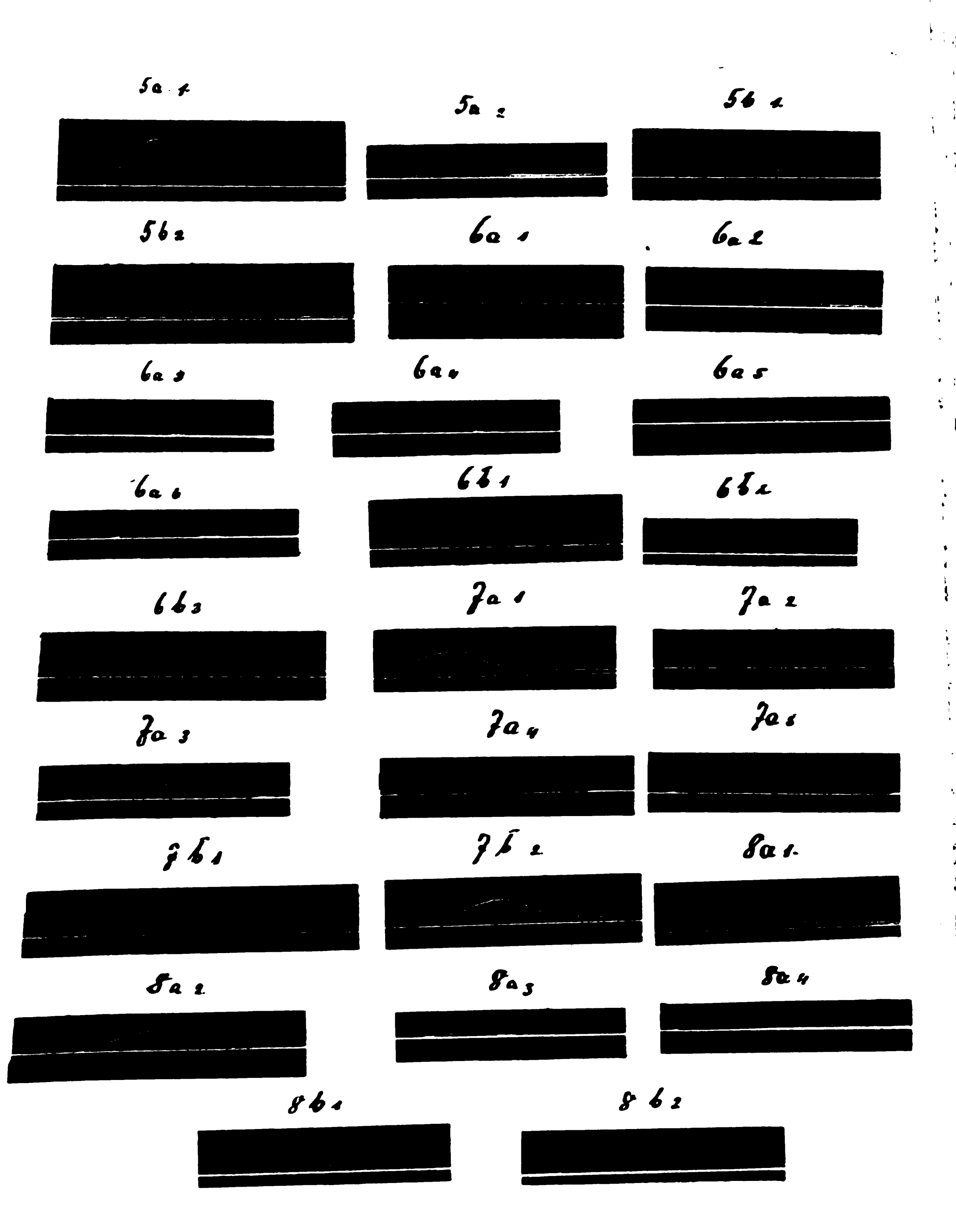
8a3 2 Stunden nach der Vergiftung. R. A. 10 cm.

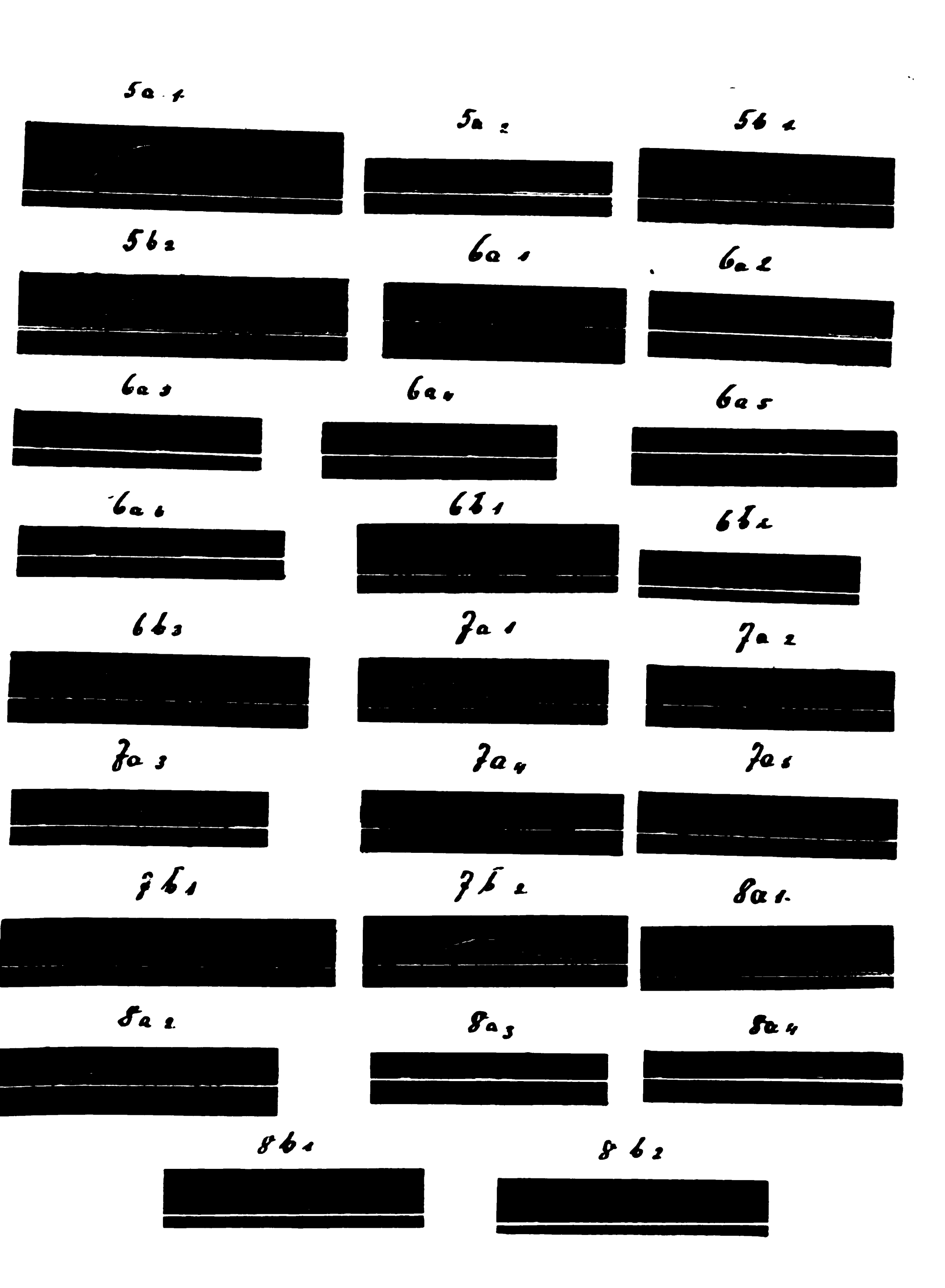
8a4 2 Stunden. R. A. 5 cm.

B) Rechter Gastroknemius. (Kontrolle.)

8b1 Normal. R. A. 10 cm.

8b2 2 Stunden nach dem Herauspräparieren des Muskels und Verweilen in der Kurarelösung. R. A. 10 cm.


5a 1
5a 2
5b 1
5b 2
6a 1
6a 2
6a 3
6a 4
6a 5
6a 6
6b 1
6b 2
6b 3
7a 1
7a 2
7a 3
7a 4
7a 5
7b 1
7b 2
8a 1
8a 2
8a 3
8a 4
8b 1
8b 2


5a 1
5a 2
5b 1
5b 2
6a 1
6a 2
6a 3
6a 4
6a 5
6a 6
6b 1
6b 2
6b 3
7a 1
7a 2
7a 3
7a 4
7a 5
7b 1
7b 2
8a 1
8a 2
8a 3
8a 4
8b 1
8b 2

Travail de l'Institut de Pharmacodynamie et de Thérapie
de l'Université de Gand.

38. Sur la tuberculose pleurale et péritonéale du bœuf[1]

(*d'après les expériences du docteur* D. Maes)

PAR

J. F. HEYMANS.

Au cours de nos recherches sur la tuberculose, nous nous sommes constamment préoccupé des évolutions morphologiques du tubercule, afin de recueillir ainsi des données sur le mode d'action du bacille vis-à-vis de l'organisme infecté et sur le mode de réaction de cet organisme vis-à-vis de ce même virus.

Chez les animaux de laboratoire (cobayes, lapins, chiens, etc.), ainsi que chez l'homme, le processus tuberculeux siège d'ordinaire dans la profondeur des organes, tels que poumons, articulations, reins, etc., et dans les coupes microscopiques de ces tissus, le tubercule est entouré d'éléments parenchymateux qui ont préalablement dû être refoulés ou atrophiés. Cette pénétration réciproque du tissu préexistant et du tissu tuberculeux néoformé complique certainement l'étude anatomo-pathologique de la tuberculose.

A la recherche d'un matériel plus favorable, en quelque sorte d'un tissu tuberculeux pur, nous nous sommes alors adressé aux formations tuberculeuses que nous constations si fréquemment sur la plèvre et sur le

(1) Communication faite à l'Académie royale de Médecine de Belgique. Séance du 30 septembre 1905.

péritoine de nos animaux bovins en expérience[1]. D'après Nocard et Leclainche, ces lésions, qui revêtent un aspect particulier, se formeraient de la manière suivante :

« Au début, on trouve de petites granulations transparentes, de couleur gris-rosé, constituées par un amas de tubercules agglomérés, développés dans l'épaisseur de la séreuse. Ces granulations s'épaississent, prennent une consistance charnue et une couleur rosée; elles se détachent en un relief de plus en plus accusé.

» La séreuse envahie est exposée à des frottements exercés par les viscères, recouverts souvent eux-mêmes par une séreuse altérée; les mouvements tendent à soulever et à détacher les nodules tuberculeux. Ceux-ci se pédiculisent peu à peu d'autant plus vite que les frottements sont plus fréquents et plus étendus. Les amas tuberculeux forment alors des masses fermes, blanches, irrégulièrement réparties sur la séreuse sous forme de polypes, choux-fleurs ou de grappes pédiculées. Elles s'infiltrent de sels calcaires et leur tissu acquiert une consistance fibreuse. L'examen histologique des néoformations montre qu'elles sont constituées essentiellement par des foyers tuberculeux identiques dans leur évolution et dans leurs caractères à ceux des parenchymes[2]. »

En un mot, d'après cette description classique, les excroissances de la plèvre et du péritoine, y compris les polypes que nous appelerons dorénavant breloques, sont tuberculeuses et proviennent de tubercules situés primitivement dans la séreuse. Mais dès le début de nos recherches, nous reconnûmes immédiatement que ces néoplasies pleurales ou péritonéales ne présentent pas constamment la structure tuberculeuse et ne renferment pas toujours des bacilles; nous nous décidâmes dès lors à reprendre l'étude systématique de la tuberculose pleurale et péritonéale du bœuf. Les résultats de ces recherches, exécutées en majeure partie par le docteur D. Maes, sont résumés dans la suite de cette communication.

Chez 38 bêtes bovines qui présentèrent à l'autopsie de la tuberculose pleurale ou péritonéale, nous avons prélevé au total 114 tumeurs; celles-ci furent fixées et colorées par des méthodes appropriées et les coupes donnèrent à l'examen microscopique les résultats indiqués séparément dans le tableau I et résumés par groupe de tumeurs dans le tableau II.

---

(1) Cfr. Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, 1904, vol. XIII, p. 469.

(2) Nocard et Leclainche : *Les maladies microbiennes des animaux*. Paris, 1898, p. 582.

Tableau I.

Numéros d'ordre	ASPECT DE LA TUMEUR	Celulles géantes	Bacilles
		(1)	(2)
Bête I . . .	*a)* Breloque hémorragique	—	
	b) Breloque non hémorragique.	+ +	+
	c) Tumeur sessile, non hémorragique. . . .	+	+
	d) Id. Id.	+	
Bête II . . .	*a)* Breloque en partie hémorragique	—	—
	b) Id. Id.	—	
	c) Partie de péritoine charnue	—	—
	d) Id. Id.	—	
Bête III . . .	*a)* Breloque hémorragique	—	
	b) Id. Id.	—	
	c) Id. Id.	—	
	d) Id. Id.	—	
	e) Id. Id.	—	
	f) Id. Id.	—	
	g) Id. Id.	—	—
	h) Id. Id.	—	
Bête IV . . .	*a)* Breloque hémorragique	—	—
	b) Partie de plèvre charnue.	—	+
Bête V . . .	*a)* Tumeur sessile non hémorragique	+ +	+
	b) Breloque hémorragique	—	—
	c) Tumeur sessile non hémorragique	+	
	d) Breloque hémorragique	—	—
Bête VI . . .	*a)* Partie de plèvre costale charnue	—	
	b) Breloque non hémorragique	—	
	c) Breloque hémorragique	—	
Bête VII. . .	*a)* Partie de péritoine charnue	+	
Bête VIII . .	*a)* Breloque hémorragique	—	—
	b) Partie de péritoine charnue.	+	
	c) Breloque en partie hémorragique	—	
	d) Breloque hémorragique	—	
Bête IX . . .	*a)* Breloque hémorragique	—	—
	b) Id. Id.	—	+ + +
	c) Partie de péritoine charnue	—	—
	d) Breloque hémorragique	—	
	e) Partie de péritoine charnue	—	

(1) Le signe — indique l'absence de cellules géantes ou de tubercules microscopiques, et de bacilles; le signe + indique leur présence en petit nombre; les signes + + indiquent leur présence en nombre relativement considérable; et + + + indiquent leur présence en nombre très considérable.

(2) L'absence des signes + ou — signifie que la recherche des bacilles n'a pas été faite.

Numéros d'ordre	ASPECT DE LA TUMEUR	Cellules géantes	Bacilles
Bête X . . .	*a)* Partie de plèvre charnue	+	
	b) Breloque non hémorragique	—	
Bête XI . . .	*a)* Breloque hémorragique	—	
	b) Tumeur sessile non hémorragique	+	
	c) Partie de plèvre charnue.	—	
	d) Tumeur sessile non hémorragique	++	
	e) Partie de plèvre charnue.	—	—
Bête XII. . .	*a)* Breloque hémorragique	+	— (?)
	b) Id. Id.	—	
	c) Id. Id.	—	
	d) Id. Id.	—	
Bête XIII . .	*a)* Breloque non hémorragique	—	
	b) Breloque hémorragique	—	
	c) Id. Id.	—	
	d) Id. Id.	—	
	e) Breloque non hémorragique.	+	
Bête XIV . .	*a)* Breloque hémorragique	+	+
	b) Breloque charnue.	—	
	c) Breloque hémorragique	—	
	d) Id. id.	—	
	e) Id. id.	—	
	f) Id. id.	—	
	g) Breloque charnue.	—	
Bête XV . . .	*a)* Breloque hémorragique	—	
Bête XVI . .	*a)* Id. id.	—	—
	b) Breloque en partie hémorragique	—	
	c) Breloque hémorragique	—	
	d) Id. id.	—	
	e) Id. id.	—	
	f) Breloque en partie hémorragique	+	
	g) Breloque hémorragique	+	
Bête XVII . .	*a)* Tumeur sessile non hémorragique. . . .	++	
	b) Partie de plèvre charnue	+	
Bête XVIII . .	*a)* Id. id.	+	
Bête XIX . .	*a)* Id. id.	—	
Bête XX . . .	*a)* Breloque hémorragique	—	
	b) Partie de plèvre charnue	+	+
Bête XXI . .	*a)* Breloque non hémorragique	+	+
	b) Tumeur sessile non hémorragique	++	+
	c) Breloque non hémorragique	—	
	d) Tumeur sessile non hémorragique	+	
	e) Breloque hémorragique	—	

Numéros d'ordre	ASPECT DE LA TUMEUR	Cellules géantes	Bacilles
Bête XXII	*a)* Breloque non hémorragique	—	—
	b) Partie de diaphragme villeux	++	+
	c) Id. id.	++	
	d) Breloque non hémorragique	—	
Bête XXIII	*a)* Partie de plèvre charnue	+	+
	b) Breloque à moitié proximale hémorragique	—	—
Bête XXIV	*a)* Partie de breloque charnue	+	+
Bête XXV	*a)* Breloque à moitié distale hémorragique	—	
Bête XXVI	*a)* Partie de plèvre charnue	+	
	b) Breloque hémorragique	—	
	c) Breloque non hémorragique	+	
Bête XXVII	*a)* Breloque hémorragique	+	
	b) Id. Id.	—	
	c) Id. Id.	—	+
	d) Breloque à moitié distale hémorragique	+	
Bête XXVIII	*a)* Breloque hémorragique	—	
Bête XXIX	*a)* Partie de plèvre charnue	—	
	b) Breloque hémorragique	—	
	c) Id. Id.	—	
Bête XXX	*a)* Partie de breloque hémorragique	—	
Bête XXXI	*a)* Tumeur sessile non hémorragique	+	— (?)
Bête XXXV	*a)* Partie de péritoine charnue	+	+ filaments.
	b) Breloque blanchâtre	+	
	c) Breloque charnue	—	
	d) Partie de plèvre charnue	+	+
Bête XXXVI	*a)* Breloque non hémorragique	+	+
	b) Breloque hémorragique	—	
	c) Breloque non hémorragique	+	
	d) Partie de plèvre charnue	—	
Bête XXXVII	*a)* Breloque hémorragique	—	
	b) Breloque non hémorragique	—	
	c) Id. hémorragique	—	
Bête XXXVIII	*a)* Partie de plèvre charnue	—	
Bête XXXIX	*a)* Breloque hémorragique	—	—
	b) Partie de plèvre charnue	—	—
Bête XL	*a)* Id. Id.	—	
Bête XLI	*a)* Id. Id.	—	—

Tableau II.

Aspect des tumeurs	Nombre total	Avec cellules géantes	Sans cellules géantes	Nombre total de pièces colorées au Ziehl	Avec bacilles	Sans bacilles
Breloques hémorragiques	50	4	46	12	4	8
Breloques non hémorragiques	17	7	10	4	3	1
Breloques en partie hémorragiques	9	2	7	2	0	2
Tumeurs sessiles	10	10	0	4	3	1
Partie charnue de plèvre ou de péritoine	28	13	15	12	7	5
	114	36	78	34	17	17

Par conséquent, dans 78 de ces 114 tumeurs, nous n'avons pas trouvé de cellules géantes, ni de tubercules, tandis que les 36 autres présentaient manifestement une structure tuberculeuse. Ces dernières contiennent toujours des bacilles, quoique d'ordinaire en petit nombre, tandis que dans les tumeurs sans cellules géantes, à part certaines exceptions, on ne découvre pas de bacilles. D'autre part, les différentes tumeurs prélevées sur la séreuse d'un même sujet sont très rarement toutes tuberculeuses ou non; le plus souvent, les unes sont tuberculeuses, tandis que les autres ne le sont pas.

A priori, nous pouvions admettre que des tumeurs classées comme non tuberculeuses d'après l'examen des coupes seraient cependant infectieuses pour le cobaye, des bacilles ayant échappé à l'examen, ou ne présentant pas la colorabilité habituelle, mais le sont-elles toutes? Pour trancher cette question, nous avons, chez 23 bêtes bovines, prélevé 87 tumeurs, dont 70 breloques; elles furent broyées et émulsionnées dans 5 centimètres cubes de liqueur physiologique; cette émulsion fut injectée par moitié dans la cavité péritonéale de 2 cobayes.

Le tableau III résume ces expériences.

Tableau III.

Numéros des cobayes	Tumeurs inoculées	Survie : mort (+) ou tué	
448	Fragment de plèvre costale. Bête XX.	+ après 2 mois	Tuberculeux.
449		+ après 2 mois 20 jours	Tuberculeux.
460	Breloque hémorragique. Bête XXIV.	Tué après 2 1/2 mois	Non tuberculeux.
461		Tué après 2 1/2 mois	Tuberculeux.
462	Breloque hémorragique. Bête XXIV.	Tué après 2 1/2 mois	Douteux.
463		Tué après 2 1/2 mois	Tuberculeux.

Numéros des cobayes	Tumeurs inoculées	Survie : mort (+) ou tué	
464	Breloque non hémorragique. Bête XXIV.	+ après 2 mois.	Tuberculeux.
465		+ après 2 1/2 mois. . . .	Tuberculeux.
466	Breloque hémorragique . . Bête XXV.	Tué après 2 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
467		+ après 2 mois.	Tuberculeux.
468	Breloque hémorragique . . Bête XXV.	+ après 2 mois.	Tuberculeux.
469		+ après 2 mois.	Tuberculeux.
470	Breloque hémorragique . . Bête XXV.	+ après 1 mois.	Tuberculeux.
471		+ après 2 mois 8 jours . .	Tuberculeux.
480	Breloque hémorragique . . Bête XXV.	Tué après 1 mois 10 jours .	Tuberculeux.
481		Tué après 1 mois 10 jours .	Tuberculeux.
482	Breloque hémorragique . . Bête XXVIII.	+ après 1 mois 10 jours . .	Tuberculeux.
483		Tué après 1 mois 10 jours .	Tuberculeux.
484	Breloque semi-hémorragique Bête XXIX.	Tué après 1 mois 10 jours .	Tuberculeux.
485		Tué après 1 mois 10 jours .	Tuberculeux.
486	Breloque non hémorragique. Bête XXIX.	Tué après 1 mois 10 jours .	Non tuberculeux.
487		Tué après 1 mois 10 jours .	Tuberculeux.
488	Breloque hémorragique . . Bête XXX.	Tué après 1 mois 10 jours .	Tuberculeux.
489		+ après 2 1/2 mois. . . .	Tuberculeux.
490	Breloque hémorragique . . Bête XXX.	Tué après 1 mois 10 jours .	Tuberculeux.
491		Tué après 1 mois 5 jours. .	Tuberculeux.
492	Breloque hémorragique . . Bête XXX.	Tué après 1 mois 10 jours .	Tuberculeux.
493		+ après 3 mois 7 jours . .	Tuberculeux.
494	Breloque semi-hémorragique Bête XXX.	Tué après 1 mois 10 jours .	Non tuberculeux.
495		Tué après 1 mois 10 jours .	Tuberculeux.
498	Villosité charnue . . . . Bête XXXI.	Tué après 25 jours . . .	Tuberculeux.
499		+ après 3 mois 23 jours . .	Non tuberculeux.
502	Villosité charnue . . . . Bête XXXII.	+ après 26 jours	Tuberculeux.
503		+ après 29 jours	Tuberculeux.
504	Villosité charnue . . . . Bête XXXII.	+ après 1 mois 11 jours . .	Tuberculeux.
505		+ après 26 jours	Tuberculeux.
506	Breloque hémorragique . . Bête XXXIII.	Tué après 3 mois 5 jours .	Tuberculeux.
507		+ après 1 mois 5 jours . .	Tuberculeux.
508	Villosité charnue . . . . Bête XXXIII.	+ après 1 mois 11 jours . .	Tuberculeux.
509		+ après 2 mois	Tuberculeux.
510	Villosité charnue . . . . Bête XXXIV.	+ après 2 mois	Tuberculeux.
511		+ après 1 1/2 mois. . . .	Tuberculeux.
512	Villosité charnue . . . . Bête XXXIV.	Tué après 2 mois	Tuberculeux.
513		+ après 2 mois	Tuberculeux.

Numéros des cobayes	Tumeurs inoculées	Survie : mort (+) ou tué	
514	Villosité charnue . . . . Bête XXXIV.	Tué après 3 mois	Non tuberculeux.
515		+ après 1 mois	Tuberculeux.
516	Breloque blanchâtre . . . Bête XXXIV.	+ après 1 1/2 mois	Tuberculeux.
517		+ après 2 mois 7 jours . .	Tuberculeux.
518	Breloque hémorragique . . Bête XLII.	Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
519		Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
520	Breloque hémorragique . . Bête XLII.	+ après 1 mois.	Tuberculeux.
521		Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
522	Breloque hémorragique . . Bête XLII.	+ après 1 mois 6 jours . .	Tuberculeux.
523		Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
524	Breloque hémorragique . . Bête XLII.	Tué après 18 jours . . .	Tuberculeux.
525		+ après 1 mois.	Tuberculeux.
526	Breloque hémorragique . . Bête XLIII.	Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
527		Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
528	Breloque hémorragique . . Bête XLIII.	Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
529		Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
530	Breloque hémorragique . . Bête XLIII.	Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
531		Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
532	Breloque hémorragique . . Bête XLIII.	Tué après 1 mois 18 jours .	Tuberculeux.
533		+ après 20 jours	Non tuberculeux.
534	Breloque hémorragique . . Bête XLIV.	Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
535		Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
536	Breloque hémorragique . . Bête XLIV.	Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
537		Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
538	Breloque hémorragique . . Bête XLIV.	Tué après 1 1/2 mois . . .	Non tuberculeux.
539		Tué après 1 1/2 mois . . .	Non tuberculeux.
540	Breloque hémorragique . . Bête XLV.	+ après 26 jours	Tuberculeux.
541		Tué après 1 1/2 mois . . .	Tuberculeux.
542	Breloque hémorragique . . Bête XLV.	Tué après 1 mois 7 jours. .	Tuberculeux.
543		Tué après 1 mois 7 jours . .	Tuberculeux.
544	Villosité charnue . . . . Bête XLV.	Tué après 1 mois 7 jours . .	Tuberculeux.
545		Tué après 1 mois 7 jours . .	Non tuberculeux.
546	Breloque hémorragique . . Bête XLV.	Tué après 1 mois 7 jours . .	Non tuberculeux.
547		Tué après 1 mois 7 jours . .	Non tuberculeux.
548	Breloque hémorragique . . Bête XLV.	Tué après 1 mois 7 jours . .	Tuberculeux.
549		Tué après 1 mois 7 jours . .	Tuberculeux.
550	Breloque hémorragique . . Bête XLVI.	Tué après 1 mois 7 jours . .	Tuberculeux.
		Tué après 1 mois 7 jours. .	Tuberculeux.

Numéros des cobayes	Tumeurs inoculées	Survie : mort (+) ou tué	
552	Breloque hémorragique . .	Tué après 1 mois 7 jours . .	Non tuberculeux.
553	Bête XLVI.	Tué après 1 mois 7 jours . .	Non tuberculeux.
554	Breloque semi-hémorragique	Tué après 1 mois 7 jours . .	Non tuberculeux.
555	Bête XLVI.	+ après 23 jours	Non tuberculeux.
556	Villosité charnue	Tué après 1 mois 7 jours . .	Tuberculeux.
557	Bête XLVI.	Tué après 1 mois 7 jours . .	Tuberculeux.
558	Villosité rose	Tué après 1 mois 7 jours . .	Tuberculeux.
559	Bête XLVI.	Tué après 1 mois 7 jours . .	Tuberculeux.
560	Breloque hémorragique . .	Tué après 1 mois 7 jours . .	Non tuberculeux.
561	Bête XLVI.	Tué après 1 mois 7 jours . .	Tuberculeux.
562	Breloque hémorragique . .	Tué après 1 mois 10 jours .	Tuberculeux.
563	Bête XLVII.	+ après 1 mois 7 jours . .	Tuberculeux.
564	Breloque hémorragique . .	Tué après 9 mois	Non tuberculeux.
565	Bête XLVII.	Tué après 1 mois 10 jours .	Non tuberculeux.
566	Breloque hémorragique . .	+ après 1 mois 20 jours . .	Non tuberculeux.
567	Bête XLVII.	Tué après 1 mois 10 jours .	Non tuberculeux.
568	Breloque hémorragique . .	Tué après 1 mois 10 jours .	Non tuberculeux.
569	Bête XLVII.	+ après 4 mois 10 jours . .	Tuberculeux.
570	Breloque hémorragique . .	Tué après 9 mois	Non tuberculeux.
571	Bête XLVII.	Tué après 1 mois 10 jours .	Non tuberculeux.
572	Breloque hémorragique . .	Tué après 9 mois	Non tuberculeux.
573	Bête XLVII.	Tué après 1 mois 10 jours .	Tuberculeux.
574	Breloque hémorragique . .	Tué après 9 mois	Non tuberculeux.
575	Bête XLVII.	Tué après 1 mois 10 jours .	Tuberculeux.
576	Breloque hémorragique . .	+ après 3 1/2 mois	Tuberculeux.
577	Bête XLVII.	Tué après 1 mois 10 jours .	Non tuberculeux.
578	Breloque hémorragique . .	Tué après 1 mois 10 jours .	Non tuberculeux.
579	Bête XLVII.	+ après 3 mois.	Tuberculeux.
580	Breloque hémorragique . .	Tué après 2 mois	Tuberculeux.
581	Bête XLVIII.	+ après 3 mois.	Tuberculeux.
582	Villosité	Tué après 9 mois	Non tuberculeux.
583	Bête XLVIII.	Tué après 2 mois	Tuberculeux.
584	Breloque hémorragique . .	Tué après 2 mois	Tuberculeux.
585	Bête XLVIII.	+ après 3 mois 10 jours . .	Tuberculeux.
586	Breloque hémorragique . .	Tué après 2 mois	Non tuberculeux.
587	Bête XLVIII.	+ après 2 1/2 mois	Tuberculeux.
588	Breloque hémorragique . .	Tué après 2 mois	Non tuberculeux.
589	Bête XLVIII.	+ après 5 1/2 mois	Non tuberculeux.

Numéros des cobayes	Tumeurs inoculées	Survie : mort (+) ou tué	
590	Breloque hémorragique .	Tué après 2 mois	Non tuberculeux.
591	Bête XLVIII.	Tué après 5 mois	Non tuberculeux.
592	Breloque hémorragique .	+ après 3 1/2 mois	Tuberculeux.
593	Bête XLVIII.	+ après 2 mois.	Tuberculeux.
594	Breloque hémorragique .	+ après 2 1/2 mois	Tuberculeux.
595	Bête XLIX.	+ après 5 mois	Tuberculeux.
596	Villosité charnue	+ après 2 1/2 mois	Tuberculeux.
597	Bête XLIX.	+ après 2 1/2 mois	Tuberculeux.
598	Breloque hémorragique .	+ après 3 mois	Tuberculeux.
599	Bête XLIX.	+ après 2 mois	Tuberculeux.
600	Breloque hémorragique .	+ après 3 mois.	Tuberculeux.
601	Bête XLIX.	+ après 3 1/2 mois	Tuberculeux.
602	Breloque hémorragique .	+ après 2 mois.	Tuberculeux.
603	Bête XLIX.	+ après 3 mois.	Tuberculeux.
606	Villosité	+ après 1 mois 3 jours . .	Tuberculeux.
607	Bête XLIX.	+ après 1 mois 10 jours . .	Tuberculeux.
608	Breloque hémorragique .	+ après 1 mois 25 jours . .	Tuberculeux.
609	Bête XLIX.	+ après 8 mois.	Tuberculeux.
610	Breloque hémorragique .	+ après 3 mois.	Tuberculeux.
611	Bête XLIX.	+ après 4 mois 21 jours . .	Tuberculeux.
612	Breloque hémorragique .	Tué après 8 mois	Non tuberculeux.
613	Bête L.	+ après 2 mois.	Tuberculeux.
614	Villosité charnue . . .	+ après 3 mois.	Tuberculeux.
615	Bête L.	+ après 3 mois.	Tuberculeux.
618	Breloque hémorragique .	+ après 3 1/2 mois. . . .	Non tuberculeux.
619	Bête L.	Tué après 8 mois	Non tuberculeux.
620	Breloque hémorragique .	+ après 3 1/2 mois. . . .	Non tuberculeux.
621	Bête L.	+ après 4 1/2 mois. . . .	Tuberculeux.
622	Villosité charnue	+ après 3 mois.	Tuberculeux.
623	Bête L.	+ après 2 1/2 mois	Tuberculeux.
624	Breloque hémorragique .	+ après 2 mois	Tuberculeux.
625	Bête L.	+ après 3 mois 10 jours . .	Tuberculeux.
628	Breloque hémorragique .	+ après 2 1/2 mois. . . .	Tuberculeux.
629	Bête L.	+ après 1 mois 23 jours . .	Tuberculeux.
630	Breloque hémorragique .	+ après 2 mois.	Tuberculeux.
631	Bête LI.	+ après 2 mois.	Tuberculeux.
632	Breloque hémorragique .	+ après 2 mois 21 jours . .	Tuberculeux.
633	Bête LI.	+ après 1 mois 7 jours . .	Tuberculeux.

Numéros des cobayes	Tumeurs inoculées	Survie : mort (+) ou tué	
634	Breloque hémorragique. Bête LI.	+ après 1 mois 7 jours	Non tuberculeux.
635		+ après 1 1/2 mois	Tuberculeux.
636	Breloque hémorragique. Bête LI.	Tué après 8 mois	Non tuberculeux.
637		+ après 2 mois	Non tuberculeux.
640	Breloque hémorragique. Bête LII.	+ après 2 mois	Tuberculeux.
641		+ après 2 mois 10 jours	Tuberculeux.
642	Breloque hémorragique. Bête LII.	Tué après 7 mois	Non tuberculeux.
643		+ après 2 mois	Tuberculeux.
644	Breloque hémorragique. Bête LII.	Tué après 7 mois	Non tuberculeux.
645		Tué après 7 mois	Non tuberculeux.
646	Breloque hémorragique. Bête LII.	+ après 2 mois	Tuberculeux.
647		Tué après 7 mois	Non tuberculeux.
648	Breloque hémorragique. Bête LII.	+ après 4 mois 7 jours	Tuberculeux.
649		Tué après 7 mois	Tuberculeux.
650	Villosité charnue. Bête LII.	Tué après 7 mois	Non tuberculeux.
651		+ après 4 mois 10 jours	Tuberculeux.

Ainsi, sur 70 breloques, il y en a 12 qui n'ont rendu tuberculeux aucun des 2 cobayes, 17 qui ont rendu tuberculeux un seul des 2 cobayes, 41 qui se sont montrées virulentes pour les 2 cobayes. Les différentes breloques prélevées chez le même sujet sont tantôt toutes infectieuses ou non, tantôt elles le sont seulement en partie Parmi les 17 fragments de séreuse, 5 n'ont rendu tuberculeux qu'un seul cobaye, et 12 les ont infectés tous les deux. Malgré l'injection à 2 cobayes seulement, de toutes ces breloques ou d'un fragment de séreuse charnue ou villeuse mesurant 1/2 à 1 c.c., la survie au delà de deux mois est habituelle.

Par conséquent, tout en reconnaissant que les résultats de certaines autopsies sont discutables, nous devons admettre que les tumeurs qui se forment sur la plèvre et le péritoine de la bête bovine tuberculeuse ne sont pas toutes virulentes et, d'autre part, ne sont pas nécessairement des tubercules qui se greffent sur cette séreuse ou qui s'isolent peu à peu d'elle.

En effet, si la genèse et la constitution de ces tumeurs, telles qu'elles ont été décrites par NOCARD et LECLAINCHE, sont exactes, au moins en partie, c'est-à-dire pour les tumeurs qui sont primitivement tuberculeuses, par contre, celles qui ne sont ni tuberculeuses ni infectieuses, ou qui le deviendront seulement dans la suite, ont une origine et une structure différentes, qui sont les suivantes, d'après notre étude microscopique.

Lorsque des tubercules siègent au niveau de la séreuse pleurale ou



péritonéale, il doit s'en dégager des substances irritantes, tuberculotoxines, cytotoxines ou autres, qui enflamment la séreuse voisine, sans l'infecter pour cela nécessairement, déterminant ainsi la pleurésie ou la péritonite tuberculeuse, variable de forme chez les différents animaux et chez l'homme. Chez le bœuf, cet état inflammatoire de la séreuse se manifeste principalement par des phénomènes de prolifération.

De fait, même en dehors de tout bacille ou tubercule, on constate que l'endothélium séreux se gonfle et se soulève avec le tissu conjonctif sous-jacent en bourgeons plus ou moins allongés et plus ou moins rapprochés (fig. 1), formant ainsi peu à peu des plaques charnues ou des villosités (fig. 2). L'extrémité libre d'une ou de plusieurs villosités qui se sont fusionnées peut s'hypertrophier plus ou moins et former ainsi les tumeurs pédiculées ou breloques, atteignant parfois plusieurs centimètres de diamètre.

A côté de la couche de revêtement d'origine endothéliale mais d'aspect épithélial (fig. 1) et qui disparaît à mesure que la tumeur augmente, le bourgeon, la villosité, la breloque, qui ne renferment ni bacilles ni autres microbes sont constitués par du tissu conjonctif enflammé, pouvant présenter les multiples stades déjà connus par l'anatomie pathologique, mais surtout le type hémorragique (fig. 4), accompagné bientôt de nécrobiose centrale (fig. 5). Malgré le développement rapide de ces néoplasmes séreux, on n'y observe que très rarement des mitoses; les infiltrations cellulaires, peut-être avec des amitoses, y prédominent (fig. 6).

En résumé de cette étude anatomo-pathologique et bactériologique de la tuberculose pleurale et péritonéale du bœuf, il résulte qu'une partie notable des altérations pathologiques et néoplasiques de ces séreuses ne sont pas des tubercules ou agglomérats de tubercules plus ou moins détachés, mais bien de simples états inflammatoires, progressifs d'abord, régressifs ensuite, déterminés par des substances irritantes inanimées provenant de tubercules plus ou moins voisins. D'autre part, les tumeurs véritablement tuberculeuses, ne tuant pas la plupart des cobayes endéans les deux mois, sont relativement peu virulentes et peu riches en bacilles. Enfin tous les produits pathologiques relevés chez les tuberculeux (homme ou animaux) ne doivent pas nécessairement être bacillifères (1).

(1) Ces conclusions s'appliquent peut-être, *mutatis mutanda*, à certains néoplasmes observés chez l'homme, tels que polypes, végétations adénoïdes, corps riziformes, etc., et surtout à ces formes de pleurésie et de péritonite tuberculeuses que vient d'étudier G. GUYOT (Virchow's Archiv, 1905, t. CLXXIX, p. 498).



TEXTE EXPLICATIF DES FIGURES.

FIG. 1. — Bête XI. Formol. Hématoxyline. Éosine.
Leitz, immersion 1/12, oc. 3.
Villosité débutante sur la séreuse pleurale.

a) Revêtement cellulaire cuboïde de la séreuse.
b) Début de bourgeon ou de villosité.
c) Tissu conjonctif sous-endothélial légèrement infiltré.
d) Coupe de vaisseau.

FIG. 2. — Même préparation.
Leitz, obj. 4, oc. 3.

A) B) C) D) Différents stades du développement de la villosité.
a) Épithélium qui s'aplatit de plus en plus sur le corps de la villosité pour disparaître à son extrémité libre.

FIG. 3. — Bête VII. Formol. Hématoxyline. Éosine.
Coupe de petite breloque dessinée à la loupe. Grossissement, 5 fois.

a) Pédicule.
b) Base conique de la breloque.
c) Zone hémorragique.
d) Partie nécrosée.
e) Capsule.

FIG. 4. — Bête VIII. Formol. Ziehl. Bleu de méthylène.
Leitz, obj. 4, oc. 1.
Coupe transversale de la base conique d'une breloque hémorragique.

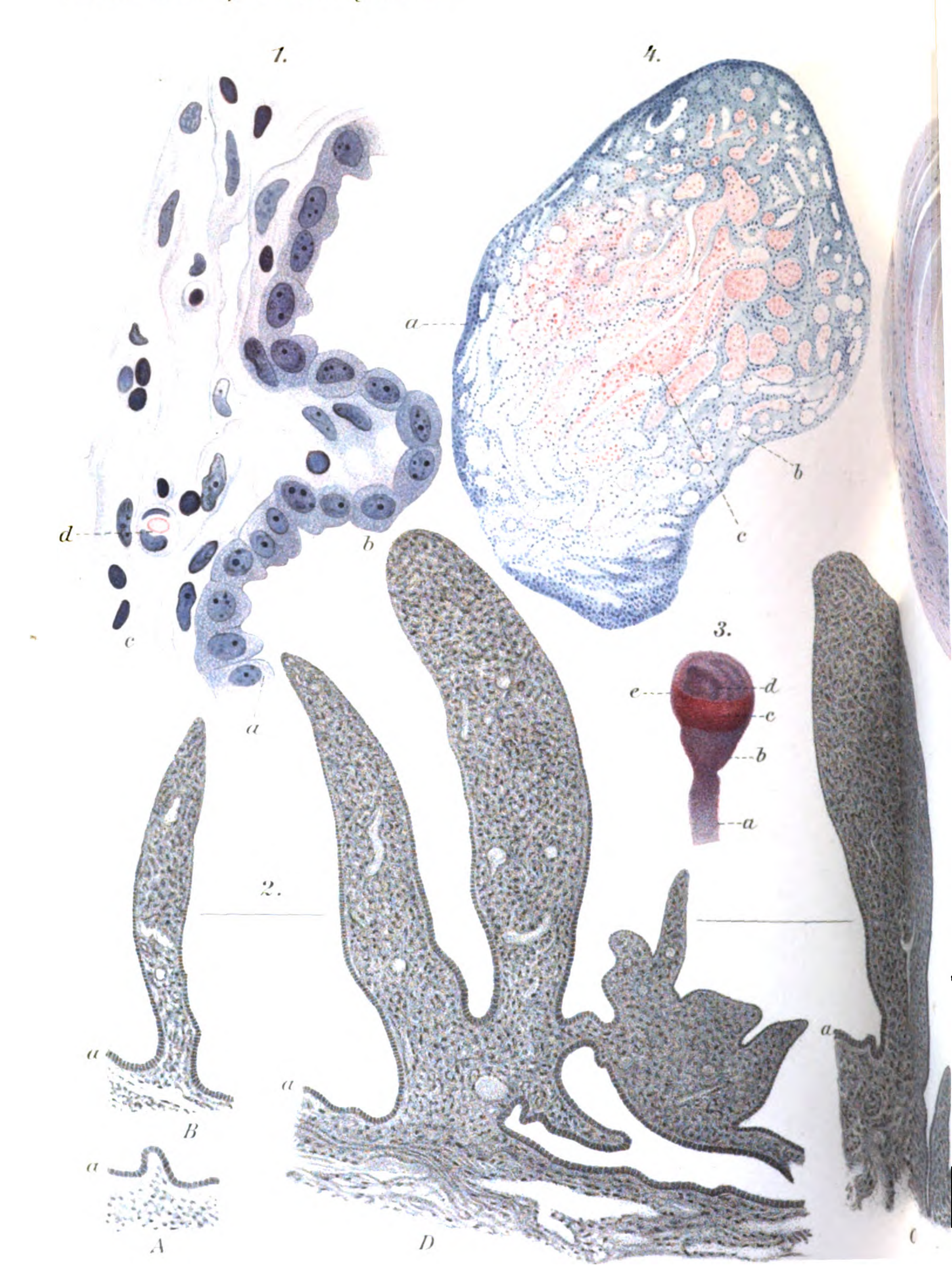
a) Couche cellulaire périphérique.
b) Vaisseaux périphériques déjà nombreux.
c) Vaisseaux centraux dilatés et variqueux.

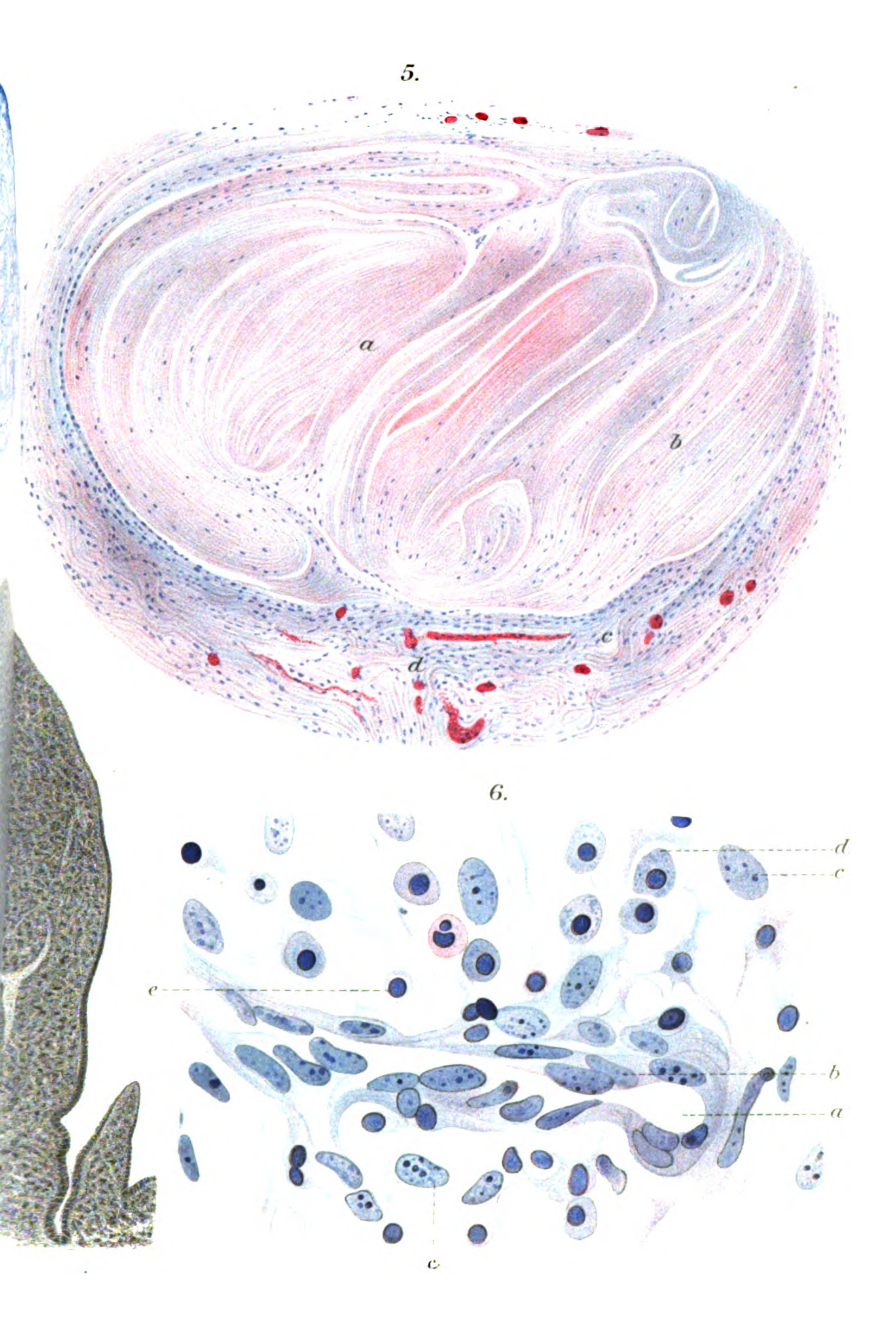
FIG. 5. — Bête III. Formol. Hématoxyline. Éosine.
Zeiss, obj. 16 millim., oc. 4.
Coupe transversale du pédicule d'une breloque hémorragique; la partie centrale de la coupe est seule reproduite.

a) Centre lamelleux et nécrosé, sans noyaux et sans vaisseaux.
b) Région plus périphérique en voie de nécrobiose.
c) Tissu conjonctif riche en noyaux.
d) Coupe de différents vaisseaux.

FIG. 6. — Bête XXI. Leitz 1/12; oc. 8.
Type du tissu conjonctif avec infiltration cellulaire relativement abondante.

a) Vaisseaux.
b) Cellules endothéliales.
c) Noyaux conjonctifs.
d) Cellules à noyaux compacts et protoplasme abondant.
e) Lymphocyte.


1.
4.
a
b
c
d
c
b
a
3.
e
d
c
b
a
2.
a
B
a
A
a
D
a
C



Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.

Istituto di Patologia speciale medica della Ra Università di Palermo (Prof. L. Giuffré).

Influenza delle sostanze emolitiche sulle funzioni ureogenetica ed antitossica del fegato

PER

Dr PITINI ANDREA,

Docente di Farmacologia.

Dopo che in un lavoro precedente(1) studiai l'influenza che le sostanze emolitiche spiegano sulla funzione glicogenetica del fegato, ho continuato le ricerche sulle altre funzioni epatiche : uréogenetica ed antitossica.

Questo studio che ancora, per quel che è a mia conoscenza, non ha attirato l'attenzione degli sperimentatori è di non trascurabile interesse per la patologia e per la farmacologia.

Si è per cio che, valendomi anche dell'auto del Dr Bonafede, ho fatto numerose esperienze, delle quali esporrò sinteticamente i risultati.

Le esperienze furono eseguite sui conigli, tenuti in gabbie speciali che permettevano di raccogliere separatamente le urine e le feci. Gli animali furono tenuti a dieta costante e alimentati sempre alla stessa ora : ottenuto l'equilibrio del ricambio, cominciavo le iniezioni di sostanze emolitiche.

Le sostanze adoperate furono fenilidrazina, pirogallolo, glicerina, parafenilendiammina e vennero iniettate a distanza di due o più giorni, sotto cute.

La determinazione del peso fu fatta giornalmente alla stessa ora, e dopo si dava all'animale la razione di verdura e crusca.

(1) Vedi quest'Arch. ni III e IV, 1905

Considerando la mancanza nella letteratura di dati sul metabolismo organico, sotto l'influenza di iniezioni ripetute di veleni ematici, non ho fatto nelle urine soltanto le determinazioni dell'urea, ma ho anche dosato i cloruri, i fosfati, i solfati. Per l'urea ho adoperato l'apparechio di THIERRY; ho dosato i cloruri con il metodo di VOLHARD, servendomi della soluzione decinormale di nitrato d'argento, per i fosfati mi sono servito del metodo di NEUBAUER all'acetato di uranio. Ho fatte le determinazioni dell'acido solforico totale con il metodo SALKOWSKI.

Per lo studio della funzione antitossica del fegato mi sono limitato a determinarė quantitativamente gli eteri solforici delle urine, con il metodo SALKOWSKI.

Riporto i protocolli delle analisi fatte :

SERIE I

(determinazione dell'urea).

Coniglio N° 1 del peso di gr. 1100.

Cloridrato di Fenilidrazina per via ipodermica.

GIORNO	Iniezioni	Peso del coniglio	Quantità di urina in c.c.	Densità	UREA per ‰	UREA per giorno
I	Stato normale	1100	300	1015	15.648	4.694
II		1103	200	1011	16.256	3.251
III		1097	300	1019	20.168	6.050
IV		1099	225	1015	9.736	2.191
V		1098	400	1015	17.560	7.024
VI		1104	325	1018	14.952	4.960
VII		1100	260	1015	14.952	3.887
	totale.	7701	2010	7108	109.272	32.057
	media	1100	287	1015	15.610	4.579
VIII	2 cgr.	1080	320	1023	17.560	5.619
IX		1063	300	1015	20.169	6.051
X		1030	400	1015	14.846	5.938
XI		1015	300	1013	17.563	5.270
	totale.	4188	1320	4066	70.138	22.878
	media	1047	330	1016	17.534	5.719
XII	3 cgr.	1000	400	1016	13.912	5.565
XIII		0980	250	1015	14 018	3.505
XIV		972	160	1023	15.132	2.421
XV		960	200	1016	12.558	2.512
	totale.	3812	1010	4070	55.620	14.003
	media	953	252	1017	13.905	3.501

GIORNO	Iniezioni	Peso del coniglio	Quantità di urina in c.c.	Densità	UREA per o/oo	UREA per giorno
XVI	4 cgr.	925	180	1015	13.914	2.405
XVII		921	190	1015	14.029	2.666
XVIII		898	300	1013	13.896	4.169
XIX		868	300	1013	13.912	4.174
	totale .	3612	970	4056	55.751	13.414
	media .	903	242	1014	13.938	3.353
XX	5 cgr.	855	160	1013	13.836	2.214
XXI		857	300	1015	15.126	4.538
XXII		841	200	1015	12.608	2.522
XXIII		829	185	1011	14.310	2.647
	totale .	3380	845	4054	55.880	11.921
	media .	845	211	1013	13.970	2.980
XXIV	6 cgr.	798	230	1013	16.412	4.775
XXV		762	200	1013	15.211	3.042
XXVI		734	300	1013	12.623	3.787
XXVII		700	280	1013	15.002	4.200
	totale .	2994	1010	4052	59.248	15.804
	media .	749	252	1013	14.812	3.951
XXVIII	8 cgr.	659	180	1012	13.837	2.491
XXIX		612	90	1012	14.933	1.344

Coniglio N° 2 del peso di gr. 1880.

Cloridrato di fenilidrazina per via ipodermica.

I	Stato normale	1380	300	1022	18.864	5.659
II		1374	200	1013	20.168	4.034
III		1368	275	1015	14.953	4.112
IV		1362	325	1018	17.561	5.707
V		1355	425	1017	18.864	8.017
VI		1350	300	1023	16.256	4.877
VII		1353	300	1023	16.254	4.876
	totale .	9542	2225	7131	122.920	37.282
	media .	2385	348	1019	17.560	5.326
VIII	3 cgr.	1315	300	1023	16.258	4.977
IX		1282	300	1029	16.857	5.057
X		1257	550	1013	14.343	7.889
XI		1220	300	1015	16.256	4.877
	totale .	5074	1450	4080	63.714	22.800
	media .	1268	382	1020	15.928	5.700

DATA	Iniezioni	Peso del coniglio	Quantità di urina in c.c.	Densità	UREA per °/oo	UREA per giorno
XII	4 cgr.	1230	310	1019	12.344	3.827
XIII		1223	250	1013	14.952	3.738
XIV		1217	190	1023	14.069	2.673
XV		1211	250	1013	12.080	3.020
	totale .	4881	1000	4068	52.445	13.258
	media .	1220	250	1017	12.111	3.315
XVI	5 cgr.	1222	200	1015	13.607	2.721
XVII		1209	230	1013	13.313	3.062
XVIII		1208	225	1011	10.432	2.347
XIX		1200	350	1013	13.648	4.777
	totale .	4839	1005	4052	51.000	12.907
	media .	1210	251	1014	12.750	3.227
XX	6 cgr.	1198	150	1015	15.952	2.393
XXI		1192	250	1013	13.648	3.412
XXII		1181	180	1013	11.040	1.987
XXIII		1178	240	1015	15.952	3.828
	totale .	4749	820	4046	56.592	11.620
	media .	1187	205	1011	14.148	2.905
XXIV	8 cgr.	1167	160	1013	15.560	2.490
XXV		1152	115	1011	10.650	1.225
XXVI		1156	200	1015	.15.253	3.351
XXVII		1151	250	1015	11.638	2.909
	totale .	4626	725	4044	53.101	9.675
	media .	1157	168	1011	13.275	2.419
XXVIII	10 cgr.	1147	200	1015	17.560	3.512
XXIX		1133	150	1013	12.344	1.852
XXX		1120	180	1007	14.952	2.731
XXXI		1113	100	1015	8.825	0.882
	totale .	4513	630	4040	52.681	8.977
	media .	1128	156	1010	13.170	2.244

SÉRIE II

(determinazione dell'urea, dei cloruri e dei fosfati).

Coniglio N° 8 del peso di gr. 1880.

Parafenilendiammina per via ipodermica.

ATA	Iniezioni	Peso del coniglio	Quantità di urina in c.c.	Densità	UREA per ‰	UREA per giorno	NaCl per ‰	NaCl per giorno	P_2O_5 per ‰	P_2O_5 per giorno
I	Stato normale	1830	235	1015	15.910	3.739	2.70	0.64	2.60	0.61
II		1821	250	1017	13.352	3.338	1.20	0.30	2.70	0.67
II		1813	180	1023	17.350	3.122	2.55	0.40	2.40	0.43
V		1804	280	1027	14.736	4.126	2.90	0.81	1.50	0.27
V		1798	275	1030	15.103	4.163	2.95	0.26	2.70	0.75
	totale .	9066	1220	5112	76.451	18.488	12.30	2.41	11.90	2.73
	media .	1813	244	1022	15.290	3.699	2.46	0.48	2.38	0.57
I	20 cgr.	1782	385	1013	13.352	5.140	1.40	0.54	1.20	0.47
II		1773	360	1012	12.174	4.383	0.80	0.29	1.30	0.47
III		1760	465	1013	12.170	4.959	1.35	0.63	1.10	0.51
	totale .	5315	1210	3038	37.696	14.482	3.55	1.46	3.60	1.45
	media .	1772	403	1013	12.565	4.827	1.18	0.49	1 20	0.48
X	20 cgr.	1775	185	1011	13.513	2.450	1.66	0.31	1.80	0.33
:		1747	205	1013	17.631	3.614	1.25	0.26	1.60	0.33
I		1740	300	1011	14.625	4.387	1 20	0.36	1.20	0 39
	totale .	5242	690	3035	45.769	10.451	4.10	0.93	4.70	1.09
	media .	1737	230	1012	15.256	3.484	1.37	0.31	1.57	0.35
I	20 cgr	1730	200	1014	14.657	2.931	1.70	0.34	1.50	0.30
I		1722	260	1013	15.922	4.140	1.25	0.33	1.80	0.47
		1703	85	1015	17.350	1.575	1.80	0.15	2.60	0.22
	totale .	5155	545	3042	47.929	8.646	4.75	0.82	5.90	0.99
	media .	1718	182	1014	15.976	2.882	1.58	0.27	1.97	0.33
	20 cgr.	1692	190	1015	17.577	3.339	1.40	0.26	2.00	0.38
		1659	225	1009	15.914	3.581	1.25	0.28	1.80	0.40
		1628	120	1013	14.829	1.779	1.10	0.18	1.40	0.17
	20 cgr.	1591	90	1014	14.312	1.288	1.10	0.10	1.60	0.14
	totale .	6580	625	4011	62.632	9.977	4.85	0.82	6.80	1.09
	media .	1645	156	1013	15.877	2.494	1.21	0.21	1.70	0.27

Coniglio N° 4 del peso di gr. 1625.

Pirogallolo per via ipodermica.

DATA	Iniezioni	Peso del coniglio	Quantità di urina in c.c.	Densità	UREA per $^0/_{00}$	UREA per giorno	NaCl per $^0/_{00}$	NaCl per giorno	P_2O_5 per $^0/_{00}$	P_2O_5 per giorno
I	Stato normale	1625	250	1013	16.798	4.199	2.00	0.50	2.40	[illegible]
II		1620	300	1009	14 079	4.224	1.20	0.35	1.50	[illegible]
III		1592	240	1028	19.211	4.511	1.80	0.43	2.40	[illegible]
IV		1561	250	1028	16.125	4.031	2.05	0.52	2.10	[illegible]
V		1530	200	1025	17.250	3.430	2.15	0.43	1.80	[illegible]
	totale .	7928	1390	5103	83 473	20.395	9.20	2.23	10.20	[illegible]
	media .	1586	280	1021	16.695	4.079	1.72	0.45	1.20	[illegible]
VI	25 cgr.	1521	410	1014	15.002	6.151	1.05	0.43	1.20	[illegible]
VII		1517	260	1022	14.714	3.826	1.05	0.28	1.20	[illegible]
VIII		1500	475	1012	14.621	6.774	1.20	0.56	1.50	[illegible]
	totale .	4538	1145	3048	44.337	16.751	3.30	1.27	3.90	[illegible]
	media .	1513	382	1016	14.779	5.584	1.10	0.42	1.30	[illegible]
IX	25 cgr.	1483	250	1019	17.190	4.297	1.85	0.47	1.40	[illegible]
X		1441	260	1014	15.900	4.134	1.35	0.36	1.30	[illegible]
XI		1320	240	1017	17.193	4.126	1.30	0.31	0 90	[illegible]
	totale .	4244	750	3050	50.283	12.557	4.53	1.14	3.60	[illegible]
	media .	1415	250	1017	16.761	4.186	1.51	0.38	1.20	[illegible]
XII	25 cgr.	1289	250	1017	17.200	4.300	1.80	0.45	1.00	[illegible]
XIII		1270	310	1017	17.186	5.338	1.00	0.31	0.80	[illegible]
XIV		1233	270	1016	16.155	4.362	1.15	0.30	0.40	[illegible]
	totale .	3792	830	3050	50.541	14.000	3.95	1.06	2.20	[illegible]
	media .	1264	280	1017	16.847	4.667	1.32	0.135	0.73	[illegible]
XV	25 cgr.	1212	170	1020	17.303	2.941	0.85	0.14		
XVI		1167	280	1017	18.465	5.160	1.00	0.28		
XVII		1081	145	1019	16.113	2.336	0.90	0.13		
XVIII	25 cgr.	1050	195	1016	17.296	3.373	0.90	0.18		
	totale .	4510	790	4072	69.177	13.810	3.65	0.73		
	media .	1123	198	1018	17.294	3.452	0.91	0.18		

SÉRIE III

(determiuazione dell'urea, dei cloruri, fosfati ed eteri solforici).

Coniglio N° 5 del peso di gr. 1275.

Glicerina per via ipodermica.

DATA	Iniezioni	Peso del coniglio	Quantità di urina in c.c.	Densità	UREA per °/oo	UREA per giorno	NaCl per °/oo	NaCl per giorno	P_2O_5 per °/oo	P_2O_5 per giorno	H_2SO_4 per °/oo	H_2SO_4 per giorno	ETERI SOLFORICI per °/oo	ETERI SOLFORICI per giorno
I	Stato normale	1275	350	1011	15.650	5.597	1.00	0.350	1.20	0.420	0.712	0.249	0.168	0.062
II		1250	250	1013	18.125	4.531	2.00	0.500	2.10	0.525	1.077	0.270	0.209	0.052
III		1232	355	1014	18.050	6.408	1.40	0.497	1.25	0.444	0.682	0.243	0.161	0.057
IV		1220	240	1011	18.020	4.325	1.25	0.30	1.30	0.312	0.951	0.229	0.154	0.037
V		1194	200	1013	16.650	3.326	1.55	0.310	2.05	0.410	1.015	0.203	0.161	0.032
VI		1175	260	1013	19.180	4.987	1.40	0.364	2.20	0.572	0.962	0.250	0.156	0.040
VII		1141	260	1014	18.000	4.680	1.10	0.286	2.40	0.624	0.824	0.215	0.135	0.035
III		1125	225	1008	16.611	3.740	1.20	0.270	0.95	0.213	0.774	0.175	0.122	0.028
	totale	9612	2140	8102	140.266	37.594	10.90	2.877	13.45	3.520	6.997	1.834	1.266	0.343
	media	1202	267	1013	17.533	4.699	1.36	0.300	1.68	0.44	0.874	0.229	0.158	0.043
IX	1 gr.	1092	240	1010	18.022	4.325	1.20	0.288	1.70	0.448	0.680	0 163	0.151	0.036
X		1070	370	1012	16.620	6.149	1.45	0.536	1.80	0.666	0.669	0.247	0.138	0.051
XI	1 gr.	1040	355	1008	13.119	4.657	2.25	0.799	1.15	0 408	0.538	0.191	0.084	0.030
XII		1021	280	1007	15.198	4.255	1.65	0.462	0.90	0.252	0.675	0.189	0.068	0.019
	totale	4223	1245	4037	62.959	19.386	6.55	2.085	5.55	1.714	2.562	0.790	0.441	0.136
	media	1056	311	1009	15.740	4.846	1.64	0.521	1.38	0.428	0.640	0.198	0.110	0.034
III	1 gr.	1002	330	1007	15.048	4.967	1.15	0.378	0.90	0.297	0.782	0.258	0.070	0.023
IV		982	150	1016	16.625	2.494	1.55	0.232	2.10	0.315	0.883	0.133	0.072	0.011
V	1 gr.	960	105	1014	18.103	1.901	1.60	0.231	1.80	0.189	0.832	0.088	0.069	0.007
VI		948	150	1014	17.555	2.633	2.25	0.345	1.55	0.232	0.798	0.120	0.067	0.010
	totale	3892	735	4051	67.331	11.994	6.55	1.186	6.35	1.033	3.295	0.599	0.278	0.051
	media	973	184	1013	16.833	2.999	1.64	0.296	1.58	0.258	0.824	0.150	0.069	0.013
II	1 gr.	945	240	1018	15.538	3.729	1.60	0.36	1.50	0.36	0.782	0.188	0.065	0.016
II		931	250	1009	14.983	3.746	1.45	0.35	2.10	0.525	0.671	0.168	0.049	0.012
X	1 gr.	917	220	1008	15.348	3.377	1.45	0.429	2.00	0.440	0.572	0.126	0.033	0.007
		908	220	1008	15.340	3.375	1.95	0.407	1.55	0.341	0.458	0.101	0.025	0.006
	totale	3701	930	4043	61.209	14.227	6.45	1.546	7.15	1.666	2.483	0.583	0.172	0.041
	media	925	232	1011	15.302	3.557	1.61	0.386	1.78	0.414	0.620	0.146	0.043	0.011
	1 gr.	900	300	1007	15.348	4.604	1.10	1.80	1.45	0.435	0.429	0.129	0.016	0.005
I		882	310	1007	12.790	3.695	1.00	0.279	1.20	0.372	0.420	0.130	0.016	0.005
I	1 gr.	878	300	1005	10.232	3.070	0.90	0.495	1.20	0.372	0.412	0.124	0.015	0.004
		869	300	1007	11.511	3.453	1.65	0.48	0.90	0.270	0.380	0.114	0.015	0.004
	totale	3529	1210	4026	49.881	14.822	4.66	3.045	4.75	1.449	1.614	0.497	0.062	0.018
	media	881	302	1006	12.470	3.705	1.16	0.763	1.19	0.362	0.410	0.124	0.0155	0.005

Coniglio N° 6 del peso di gr. 1230.

Parafenilendiammina per via ipödermica.

DATA	Iniezioni	Peso del coniglio	Quantità di urina in c.c.	Densità	UREA per °/oo	UREA per giorno	CLORURO DI SODIO NaCl per °/oo	CLORURO DI SODIO NaCl per giorno	FOSFATI P_2O_5 per °/oo	FOSFATI P_2O_5 per giorno	H_2SO_4 per °/oo	H_2SO_4 per giorno	ETERI SOLFORICI per °/oo	ETERI SOLFORICI per giorno
I	stato normale	1230	225	1022	20.664	4.650	2.40	0.54	2.40	0.54	1.11	0.25	0.185	0.042
II		1204	165	1023	18.156	2.996	2.90	0.48	2.40	0.396	1.093	0.18	0.168	0.028
III		1176	210	1021	18.146	3.810	2.75	0.58	2.30	0.483	1 196	0.251	0 149	0.031
IV		1150	205	1015	17.611	3.610	1.70	0.25	1.80	0.369	1.337	0.274	0.116	0.023
V		1123	255	1019	18.320	4.671	1.95	0.50	2.00	0.51	1.012	0.258	0.125	0.029
	totale		1060	5100	92.897	19.736	11.70	2.35	10.90	2.298	5.748	1.213	0.743	0.153
	media		212	1020	18.579	3.948	2.34	0.47	2.18	0.46	1.150	0.243	0.149	0.031
VI	20 cgr.	1099	245	1012	15.648	3.834	1.80	0.44	2.70	0.661	0.597	0.146	0.085	0.020
VII		1102	340	1010	16.552	5.628	1.40	0.47	1.60	0.444	0.516	0.175	0.083	0.027
VIII	20 cgr.	1091	350	1009	16.427	5.749	1.40	0.49	1.50	0.525	0.471	0.165	0.082	0.027
		1085	315	1010	15.743	4.959	1.30	0.41	1.40	0.441	0.410	0.129	0.060	0.018
	totale		1250	4041	64.370	20.170	5.90	1.81	7.20	2.071	1.994	0.615	0.310	0.092
	media		312	1010	16.092	5.035	1.48	0.45	1.80	0.518	0.499	0.154	0.078	0.023
IX	20 cgr.	1080	350	1008	14.234	4.982	1.25	0.44	1.50	0.425	0.462	0.161	0.054	0.019
X		1073	200	1012	15.348	3.070	1.50	0.30	1.70	0.34	0.463	0.093	0.055	0.011
XI	20 cgr.	1067	200	1013	12.715	2.543	1.60	0.32	1.50	0.30	0.464	0.093	0.053	0.010
XII		1050	180	1012	16.152	2.907	1.50	0.27	1.40	0.252	0.422	0.076	0.050	0.009
	totale		930	4045	58.449	13.502	5.85	1.33	6 10	1.317	1.811	0.423	0.212	0.049
	media		232	1011	14 612	3.375	1.46	0.33	1.52	0.329	0.453	0.105	0.053	0.012

Coniglio N° 7 del peso di gr. 1800.

Cloridrato di fenilidrazina per via ipodermica.

DATA	Iniezioni	Peso del coniglio	Quantità di urina in c.c.	Densità	UREA per ‰	UREA per giorno	NaCl per ‰	NaCl per giorno	H_2SO_4 per ‰	H_2SO_4 per giorno	ETERI SOLFORICI per ‰	ETERI SOLFORICI per giorno
I	Stato normale	1300	275	1009	15.570	4.282	2.90	0.797	0,708	0.102	0,087	0.025
II		1325	245	1008	14.785	3.623	2 80	0.686	0.892	0.218	0.100	0.025
III		1336	245	1007	15.464	3.789	2.00	0.490	0.706	0.159	0.079	0.019
IV		1350	265	1012	15.888	4.214	2.00	0.530	0.918	0.243	0.084	0.023
	totale	5311	1030	4036	61.707	15.908	9.70	2.503	3.224	0.722	0.350	0.092
	media	1328	258	1009	15.427	3.977	2.42	0.626	0.806	0.181	0.088	0.023
V	2 cgr.	1237	190	1011	16.056	3.051	2.20	0.418	0.917	0.174	0.092	0.017
VI		1180	305	1005	17.841	5.441	3.10	0.945	0.812	0.247	0.084	0.026
VII	2 cgr.	1077	325	1007	16.743	5.441	1.90	0.618	0.915	0.311	0.069	0.022
VIII		950	340	1013	16.533	5.621	2.40	0.816	0.936	0.318	0.062	0.020
	totale	4444	1160	4036	67.173	19.554	9.60	2.797	3.580	1.050	0.307	0.085
	media	1111	290	1009	16.793	4.888	2.40	0.699	0.895	0.262	0.077	0.021
IX	4 cgr.	849	240	1017	18.022	4.325	1.60	0.384	0.993	0.238	0.054	0.013
X		753	200	1015	17.840	3.568	1.90	0.380	0.712	0.142	0.049	0.009
XI	4 cgr.	711	140	1016	17.918	2.508	2.00	0.280	0.693	0.097	0.044	0.006
XII		698	105	1018	18.982	1.993	1.80	0.190	0.315	0.033	0.038	0.004
	totale	3311	685	4046	72.762	12.394	7.30	1.234	2.713	0.510	0.185	0 032
	media	828	171	1012	18.191	3.098	1.82	0.308	0.678	0.128	0.046	0.008

Coniglio N° 8 del peso di gr. 2150.

Pirogallolo per via ipodermica.

DATA	Iniezioni	Peso del coniglio	Quantità di urina in c.c.	Densità	UREA		NaCl		H_2SO_4		ETERI SOLFORICI	
					per ‰	per giorno	per ‰	per giorno	per ‰	per giorno	per ‰	per giorno
I	Stato normale	2150	400	1008	15.374	6.150	1.25	0.500	0.774	0.309	0.147	0.059
II		2100	350	1012	16.653	5.828	1.25	0.438	0.898	0.314	0.168	0.059
III		2050	320	1013	18.022	5.767	1.00	0.320	1.026	0.328	0.151	0.048
IV		2000	220	1008	16.315	3.589	0.70	0.154	1.156	0.254	0.135	0.030
	totale	8300	1290	4041	66.364	21.334	4.20	1.412	3.854	1.205	0.601	0.196
	media	2075	322	1010	16.591	5.333	1.05	1.353	0.963	0.301	0.150	0.049
V	20 cgr.	1982	360	1014	16.888	6.080	1.30	0.468	0.908	0.327	0.122	0.044
VI		1960	435	1013	16.918	7.359	1.25	0.544	0.804	0.350	0.118	0.051
VII	20 cgr	1821	320	1009	15.604	4.993	1.00	0.320	0.917	0.293	0.130	0.042
VIII		1700	335	1010	17.382	5.823	1.50	0.502	0.920	0.307	0.118	0.040
	totale	7463	1450	4046	66.792	24.255	5.05	1.834	3.549	1.277	0.488	0.177
	media	1866	362	1012	16.698	6.064	1.26	0.458	0.887	0.319	0.122	0.044
IX	25 cgr.	1651	255	1013	19.301	4.922	1.00	0.260	0.883	0.224	0.135	0.034
X		1630	255	1017	19.226	4.903	1.90	0.485	1.051	0.268	0.151	0.038
XI	25 cgr.	1602	360	1023	23.198	8.351	2.20	0.842	0.915	0.329	0.118	0.042
XII		1590	200	1014	16.518	3.304	2.10	0.420	0.718	0.144	0.185	0.037
	totale	6473	1070	4067	78.243	21.480	7.20	2.007	3.567	0.965	0.589	0.151
	media	1618	268	1017	19.561	5.370	1.80	0.502	0.892	0.241	0.147	0.038
XIII	25 cgr.	1573	270	1014	16.514	4.459	2.10	0.567	0.716	0.193	0.134	0.036
XIV		1527	45	1025	19.150	0.862	2.20	0.099	0.720	0.032	0.110	0.005
XV	25 cgr.	1480	40	1025	20.580	0.823	2.10	0.084	0.688	0.028	0.110	0.004
	totale	4609	355	3064	56.244	6.144	6.40	0.750	2.134	0.253	0.354	0.045
	media	1152	118	1021	18.748	2.048	2.13	0.250	0.711	0.084	0.118	0.015

In queste tre serie di osservazioni, ed in tutti i conigli, le determinazioni furono fatte per tutta la durata della vita dell'animale. È superfluo avvertire che ad essi era somministrata giornalmente la stessa razione alimentare, e questa, sino quasi agli ultimi giorni di vita, era consumata sempre nella stessa quantità o presso a poco.

I dati esposti nelle precedenti tabelle ci dimostrano :

I. Che l'urea, negli avvelenamenti per sostanze emolitiche in un primo tempo é eliminata in una quantità leggermente superiore alla normale, come risulta dalla seguente tabella delle quantità d'urea giornaliere, dopo il primo periodo di avvelenamento, in confronto alle medie normali

		Normale	Avvel.
Coniglio	I	4.579	5.719
»	II	5.326	5.700
»	III	3.699	4.827
»	IV	4.079	5.584
»	V	4.699	4.846
»	VI	3.948	5.035
»	VII	3.977	4.888
»	VIII	5.333	6.064

In seguito l'urea diminuisce di circa 1/3 della quantità eliminata prima dell'avvelenamento.

II. L'eliminazione dei cloruri, dei fosfati e dei solfati decresce sin dai primi giorni e successivamente si ha un vero parallelismo tra la diminuzione di questi sali e quella della urea.

III. L'eliminazione degli eteri solforici, sin dapprincipio e in tutti i casi, è costantemente inferiore alla media normale.

Questi risultati (al pari di quelli ottenuti sulla funzione glicogenetica) ci dicono che con il progredire delle alterazioni del fegato, effetto della emolisi (Ravenna e Gentili), vengono meno le sue funzioni, e cioè, altre alla glicogenetica anche la ureogenetica e l'antitossica.

L'aumento verificatosi nella eliminazione dell'urea, che si nota in un primo tempo, verosimilmente è dovuto al consumo dell'emoglobina, che a causa del disfacimento dei globuli rossi, resta disciolta nel plasma, quando ancora la cellula epatica conserva o quasi la sua integrità funzionale.

Aus dem « Institut de Pharmacodynamie et de Thérapie » der Universität Gent. Direktor : Prof. J. F. Heymans.

39. Experimentelle Lysolvergiftung

von

Dr. med. MARTIN KOCHMANN,
I. Assistenten am Institut.

Die ausserordentliche Häufigkeit der Lysolvergiftung in Deutschland und besonders in Berlin während des letzten Jahres legte mir den Gedanken nahe, diese Vergiftung im Tierversuch etwas eingehender zu untersuchen, obwohl schon eine grössere Reihe kasuistischer Mitteilungen über Intoxikationen am Menschen vorhanden und auch eine Reihe experimenteller Arbeiten über diesen Gegenstand veröffentlicht worden sind. Im Folgenden sollen die Ergebnisse meiner Untersuchungen mitgeteilt werden, nachdem ein kurzer Ausblick auf die Literatur gehalten worden ist.

Bis zum Jahre 1903 hat P. Kayser (1) die Fälle von Lysolvergiftung kritisch zusammengestellt, soweit sie in der Fachliteratur veröffentlicht worden sind. Er hat im Ganzen 36 Vergiftungen gesammelt, von denen 10 durch äussere Anwendung des Lysols, 26 durch inneren Gebrauch dieses Desinfiziens zustande kamen. Die Dosen waren naturgemäss ausserordentlich verschieden, sie schwankten bei innerer Vergiftung zwischen 2 gr. und 100 gr. Die Gelegenheitsursache der Vergiftung war 7 mal Selbstmord, 16 mal Verwechslung mit einem anderen Arzneimittel und 1 mal Mord [Haberda (2)]. Von den 26 durch Lysol vergifteten Personen, Kindern und Erwachsenen, starben 13, die anderen 50 % genasen vollkommen, doch nahm die Heilung in einem Falle bis zu fünf Wochen in Anspruch. Bei den 10 durch äussere Anwendung des Mittels zu stande gekommenen Vergiftungen endigten drei davon tötlich,

darunter eine Wöchnerin, bei welcher unmittelbar nach der Geburt eine Uterusspülung mit 1500 c.c. 1 %-Lysollösung gemacht worden war. [CRÄMER (3)] Die beobachteten Symptome waren lokaler und resorptiver Natur. Die lokalen Wirkungen bestanden in Anätzungen der mit dem Gifte in Berührung gekommenen Gewebe. Auch die einige Male beobachtete Enteritis ist nach KAYSER auf direkte lokale Wirkung zurückzuführen. Anatomisch waren Rötung, Schwellung, Schorfbildung, Mazeration, Exulzeration, Nekrotisierung des verätzten Gewebes und Abstossung desselben zu konstatieren. Die Quellung und Lockerung der Gewebe führt LINCK (4) auf den Seifengehalt des Lysols zurück.

Die resorptiven Symptome waren bei den beobachteten Vergiftungen: Somnolenz, Koma, Erbrechen, das von KAYSER wohl zu Unrecht auf zentrale Wirkung des Lysols zurückgeführt wird, klonische Krämpfe, Reflexunterempfindlichkeit und Lähmung der Reflexerregbarkeit, rauschähnliche Delirien, später Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen und Schwindelgefühl. BURGL (5) gibt als charakteristisch für die Lysolvergiftung Trismus an. Immer waren auch pathologische Erscheinungen von seiten der Atmung und der Zirkulation zu konstatieren. Bei der Ausscheidung durch die Nieren führte das Lysol in vielen Fällen, aber nicht immer, zu Reizungen des Nierengewebes, was sich in Eiweissharnen und der Anwesenheit von Zylindern im Urin ausdrückte.

Nach der Arbeit von KAYSER sind dann noch eine ganze Reihe von Lysolvergiftungen berichtet worden. Die folgenden Fälle habe ich in der mir zugänglichen medizinischen Literatur noch finden können. HAMMER (6), der nach Uterusspülung mit drei Litern einer 1 %-Lysollösung einen Todesfall zu verzeichnen hatte; LIEPELT (7) vier Fälle innerer Vergiftung, SCHWARZ (8) 1 Fall, GRÜNEBAUM (9) eine tötlich verlaufene Vergiftung, THOMSON (10), welcher nach einer Lysolspülung ein allgemeines Exanthem sah, FRIES (11), bei dessen Fall die Nierenreizung besonders hohe Grade erreichte, und schliesslich LANGE (12) mit drei Fällen. Das sind im Ganzen 48 Vergiftungen, (zusammen mit den schon von KAYSER zusammengestellten) von welchen 18 einen tödlichen Ausgang zur Folge hatten. In bezug auf die Symptomatologie der letzten 12 in den Jahren 1903/1904 veröffentlichten Fällen bietet vor allem der von FRIES publizierte ein besonderes Interesse dar, da bei demselben die Nierenaffektion (hämorrhagische Nephritis) und die Urämie im Vordergrund des Krankheitsbildes standen.

Diese 48 Vergiftungen, welche in der medizinischen Fachliteratur niedergelegt sind, bilden aber sicher nur einen kleinen Teil der vor-

gekommenen Intoxikationen, deren Zahl im Jahre 1904/05 in Berlin mehr als 100 betragen haben mag.

Von experimentellen Arbeiten über Lysol, soweit sie sich mit diesem Desinfiziens vom toxikologischen Standpunkt aus befassen, seien die Arbeiten von MAASS (13), NAGELSCHMIDT (14), DAHMEN (15), LINCK (4) und HAMMER (6) genannt Die Resultate der Versuche von MAASS halten, wie SCHÜRMAYER (16) gezeigt hat, einer Kritik nicht Stand und finden sich im Widerspruch mit allen anderen Autoren. Zumeist handelt es sich bei bei diesen um Toxizitätsbestimmungen, die übrigens keineswegs übereinstimmende Ergebnisse hatten. Ich werde bei Besprechung meiner eignen Versuche auf die schon vorhandenen Angaben der experimentellen Arbeiten zurückkommen müssen.

Zahlreicher sind die Mitteilungen über die Wirkung der Kresole, welche ja im Lysol zu 50 % vorhanden sind und wohl im Wesentlichen seine desinfektorische Wirkung bedingen. Aus der Zahl dieser Arbeiten mögen hier nur die Untersuchungen MEILI's (17) und TOLLENS' (18) genannt werden. Beide Autoren beschäftigen sich mit Toxizitätsbestimmungen der reinen isomeren Kresole im Vergleich mit der Giftigkeit des Phenols. Sie kommen zu dem übereinstimmenden Resultat, dass beim Warmblüter « das para-Cresol entschieden giftiger, als Carbolsäure, ortho-Cresol mindestens ebenso giftig und nur meta-Cresol weniger giftig sei, als die Carbolsäure. Nur für den Frosch sind die Cresole weniger giftig als die Carbolsäure ». (TOLLENS). Die Giftigkeit eines Gemisches hängt nach diesem Autor, bei welchem sich übrigens zahlreiche Literaturangaben finden, von dem Gehalt desselben an ortho-, meta- und para-Kresol ab. Unter den Vergiftungserscheinungen, welche TOLLENS bei seinen Tieren konstatieren konnte, stehen die Krämpfe, Tremor, Schädigung der Atmung obenan.

Ich begnüge mich mit diesem Hinweis auf die beiden genannten Arbeiten über Kresol, welche in mancher Beziehung zum Verständnis der Lysolwirkung wichtig sind, und gehe zur Beschreibung meiner eignen Versuche über, für welche das in Originalpackungen im Handel befindliche Lysol der Firma Schülke und Mayr (1) in Hamburg ausschliesslich zur Anwendung kam. Die Eigenschaften und chemische Zusammensetzung desselben sind allgemein bekannt, sodass sich eine Beschreibung des Präparates an dieser Stelle erübrigt.

---

(1) Ich möchte nicht verfehlen, an dieser Stelle der genannten Firma meinen Dank für Ueberlassung eines grossen Teiles der Literatur über Lysol und Lysolvergiftung auszusprechen.



Versuche am Frosch (Rana temporaria).

Auf kleine Dosen, 0,03—0,1 mgr. in 1 ‰-Lösung pro gr. Frosch in den Kehllymphsack injiziert, sieht man zunächst unbeholfene Bewegungen des Tieres auftreten. Es führt häufige und unruhige Spontanbewegungen aus, welche oft den Eindruck des Unzweckmässigen machen. Nach einigen Minuten schon kann es vorkommen, dass das Tier beim Springen manchmal auf den Rücken fällt, um sich aber gleich wieder in Bauchlage umzulegen. Allmählich wird das Tier ruhiger und bleibt still sitzen, aber nicht wie ein normaler Frosch, aufrecht auf die Extremitäten gestützt, sondern wie ein ermattetes Tier. Bald wird nun die Rückenlage ertragen, und nahezu gleichzeitig tritt eine geringe Reflexirradiation verbunden mit erhöhter Reflexerregbarkeit auf. Auch einzelne krampfartige Zuckungen können sich zeigen, besonders in den hinteren Extremitäten. Allmählich und in umgekehrter Reihenfolge verschwinden die krankhaften Symptome wieder, und es tritt spätestens nach 12 Stunden wieder vollkommene Restitutio ad integrum ein.

Auf grössere Dosen, von 0,1 mgr. pro gr. Tier an, nimmt man dieselben Erscheinungen wahr, nur treten dieselben viel schneller auf; die Reflexirradiation und die Uebererregbarkeit der Reflexe erreicht auch höhere Grade. Ebenso treten die klonischen Zuckungen mehr in den Vordergrund. Dieselben sind schliesslich dauernd vorhanden und verstärken sich auf sensible und andere Reize. Daneben sieht man an der freigelegten Muskulatur der Hinterbeine flimmernde Muskelzuckungen, welche nach Durchschneidung des N. ischiadicus kaum noch sichtbar sind. Die Reflexüberregbarkeit und die Irradiation kann so hohe Grade erreichen, dass auf leise Berührung des Kopfes des Tieres die beiden Hinterextremitäten heftig ausgestreckt werden und eine kurze Zeitspanne tonisch in dieser Stellung verharren, leise an Streckkrämpfe erinnernd. Die Hautsekretion ist deutlich vermehrt. Die Reflexerregbarkeit nimmt jetzt allmälich ab, das ausgestreckte Bein wird nicht mehr angezogen, und die klonischen Krämpfe hören schliesslich ganz auf. Auf ganz starke mechanische Reize kann man noch allerdings sehr schwache Reflexe wahrnehmen, welche immer deutlich irradiiert sind. Die Atembewegungen sind nicht mehr sichtbar, und das Tier liegt bald ohne jede Bewegung vollkommen paralysiert da. Die Lähmung ist eine zentrale, denn es ist einerseits möglich, durch faradische Reizung vom Muskel und peripheren Nerven aus normale Zuckungen anzulösen, andererseits ist ein Unterschied zwischen den beiden Extremitäten eines vergifteten Tieres auch dann nicht zu konstatieren, wenn das eine Hinterbein durch Unterbindung aus der Zirkulation

ausgeschaltet und so vor der direkten Einwirkung des Giftes geschützt ist. Von einer leichteren Erschöpfbarkeit der Muskeln oder peripheren Nerven ist nichts zu merken. Wenn MAASS (l. c.) eine Schädigung dieser Elemente in seinen Froschversuchen hat eintreten sehen, so lag das daran, dass er die Erregbarkeit an dem Beine prüfte, in dessen Lymphsack er das Lysol injiziert hatte. Auf diese Weise waren die peripheren Elemente durch die lokale Einwirkung des Lysols alteriert worden.

Ziemlich gleichzeitig mit dem Eintritt der zentralen Lähmung steht auch das Herz still, und zwar in diastolischer Stellung, doch führt die Herzmuskulatur auf taktile Reize noch Zuckungen aus, sodass man annehmen muss, dass nur der exzitomotorische Apparat des Herzens, aber nicht die Muskulatur durch das Lysol gelähmt wird. Am fenestrierten Frosch sieht man eine allmähliche Verlangsamung der Herzschläge eintreten, die bald auch unregelmässig werden. Es ist jedoch nicht selten, dass nach einer Periode grösster Verlangsamung die Herzbewegungen wieder schneller werden, wobei allerdings die Schlagfolge immer unregelmässiger wird. Schliesslich tritt erneute Verlangsamung ein, und das Herz bleibt, wie schon gesagt, in Diastole stehen.

TOLLENS (l. c.) gibt in seiner Arbeit an, dass bei den Gemischen der drei isomeren Kresole die Charakteristika der einzelnen verloren gingen; man könne weder den Intentionstremor und das Muskelzittern des ortho-Kresols, noch die tetanusartigen Krämpfe des para-Kresols am Frosche bemerken. Für das Lysol konnte ich diese Angabe TOLLENS' nicht bestätigen; wenn auch nicht ganz scharf ausgeprägt, so waren diese Symptome dennoch leise angedeutet wahrzunehmen.

Auf ganz hohe Dosen von Lysol tritt eine sehr schnelle allgemeine zentrale Lähmung ein, ohne dass derselben eine Steigerung der Reflexe und Irradiation vorausgegangen wäre. Auf eine Gabe von 3,3 mgr. Lysol pro gr. Frosch tritt schon nach 21 Minuten diastolischer Herzstillstand ein.

Die Hauptsymptome der Lysolvergiftung am Frosch wären also demnach : unkoordinierte Bewegungen, Reflexüberregbarkeit und Irradiation der Reflexe, Muskelflimmern, klonische Krämpfe, welche auf reflektorische Reizung wohl eine Verstärkung erfahren, aber durch sie allein nicht ausgelöst werden, Sistieren der Atmung, zentrale Lähmung und diastolischer Herzstillstand.

An dieser Stelle möge die Uebersichtstabelle über die Toxizität des Lysols, wie ich sie gefunden habe, eingeschaltet sein. Die tödlichen Dosen sind, auf Kresole berechnet, kleiner als die, welche TOLLENS in seiner Arbeit wiedergibt. Dieser Autor fand als minimal tödliche Dosis

für den Frosch vom Liquor cresoli saponatus 0,15 gr. pro kgr. Tier,
p.-Kresol 0,15 gr.
o -Kresol 0,2 gr.
m.-Kresol 0,25 gr., während ich schon auf 0,1 gr. Lysol pro kgr. Frosch, also 0,05 gr. Kresol, den Tod eintreten sah, mithin bereits bei einer 3 mal kleineren Gabe im Vergleich zum Liquor cresoli saponatus von TOLLENS.

Diese Unterschiede lassen sich vielleicht allein dadurch erklären, dass ich zu meinen Versuchen Frösche anwenden musste, welche sich schon seit längerer Zeit in unserem Institut in Gefangenschaft befanden.

TABELLE I.

MENGE DES LYSOLS in mgr. pro gr.	BEMERKUNGEN		
0,03	Erholung		
0,046	desgl.		
0,05	desgl.		
0,08	desgl.		
0,1	Herzstillstand	nach	4 h. 18'
0,12	»	»	39'
0,13	»	»	5 h. 01'
0,18	»	»	1 h. 24'
0,20	»	»	1 h. 18'
0,80	»	»	?
1,60	»	»	43'
2,0	»	»	39'

Im Wesentlichen dieselben toxischen Erscheinungen, welche am Frosch beobachtet werden konnten, lassen sich auch beim Warmblüter nach Vergiftung mit Lysol wahrnehmen. Natürlich sind die Symptome beim Kaninchen und Hund, an denen ich meine Versuche anstellte, in mancher Beziehung modifiziert.

Versuche am Warmblüter.

Zunächst wurde die *lokale Wirkung* des Lysols untersucht. Zu diesem Zweck instillierte ich einem Kaninchen in den Augenbindehautsack 5 Tropfen einer *1 %-Lösung*. Es trat Rötung und geringe Schwellung der Konjunktivalschleimhaut ein. Der Kornealreflex war deutlich abgeschwächt, während der Konjunktivalreflex, mit dem normalen Auge verglichen, lebhafter war. Die Hornhaut war nicht sichtbar getrübt. Am nächsten Tage war die Rötung und Schwellung der Konjunktivalschleimhaut verschwunden, der Kornealreflex wieder vollkommen normal auslösbar.

5 Tropfen einer *10 %-Lösung* rufen sofortige Rötung und Schwellung

der Augenbindehaut hervor, die Kornea ist leicht getrübt, der Reflex derselben vollständig erloschen, während der Konjunktivalreflex lebhafter als normal ist. Auch die Umgebung des Auges ist gerötet und geschwollen. Die Spannung des Auges ist grösser und der Pupillarreflex auf Lichteinfall nicht auslösbar. Die Pupille ist, wie immer bei intraokulärer Drucksteigerung, klein, beinahe nur noch stecknadelkopfgross. Am nächsten Tage sind die Augenlider durch dicke Eitermassen verklebt, welche sich aber leicht mit einem feuchten Wattebausch wegwischen lassen. Die Konjunktiva ist wohl noch gerötet, aber nicht mehr geschwollen, die Kornea noch leicht getrübt, ihr Reflex ist noch nicht auslösbar, und die obersten Schichten stossen sich ab. Nach ungefähr 36 Stunden ist das Auge scheinbar wieder normal,

Im Gegensatz hierzu sind die Veränderungen des Auges nach Instillation von 5 Tropfen *reinen* Lysols dauernde. Die Kornea ist weisslich verätzt, die Konjunktiva befindet sich in einem Zustande heftiger Entzündung. Zwei Tage nachher quellen dicke Eitermassen unter dem Augenlide hervor, der Bulbus ist erweicht, wenn auch die einzelnen Teile, Sklera, Kornea, noch deutlich unterscheidbar sind.

Um über die lokale Wirkung auf menschliche Schleimhaut und Epidermis ein Urteil zu gewinnen, brachte ich unverdünntes Lysol auf die Haut des Fingerballens, die zartere Haut des Unterarms und die Zungenschleimhaut. An der Epidermis des Fingers liess sich selbst nach minutenlangem Kontakt nichts Besonderes wahrnehmen, die Sensibilität scheint um ein weniges herabgemindert zu sein. Dagegen empfindet man an der Haut des Unterarms schon nach 1 Minute Brennen, bald darauf tritt auch eine geringe Rötung der benetzten Stelle auf, die Sensibilität derselben ist deutlich vermindert, aber nicht vollkommen aufgehoben. Nach vorsichtiger Benetzung der Zungenschleimhaut mit unverdünntem Lysol tritt sofort schmerzhaftes Brennen ein, eine geringe Rötung ist deutlich wahrzunehmen, eine Schwellung ist aber nicht bemerkbar. Im Mittelpunkt der geröteten Stelle ist die Schleimhaut etwas weisslich verfärbt, und hier stossen sich auch bald die obersten Schichten des Epithels ab. Bei der Händedesinfektion mit 1 % und 2 % Lysollösung bemerkt man, wenn auch in bedeutend geringerem Grade als bei Phenol, ein gewisses, verhältnismässig rasch vorübergehendes Gefühl der Taubheit, jedenfalls aber keine vollkommene Aufhebung der Sensibilität, welche die Anwendung des Karbols so unangenehm macht, ein Umstand, welcher einen grossen, allgemein bekannten Vorteil des Lysols darstellt.

Beim Kaninchen und Hunde sieht man nach Einverleibung von



reinem oder zur Hälfte mit Wasser verdünntem Lysol in den Magen sehr schwere lokale Schädigungen auftreten. Es handelt sich um eine starke Rötung und Schwellung der Magenschleimhaut, die an manchen Stellen in kleinen Fetzen abgehoben sein kann. Zum Teil ist dieselbe auch weisslich verfärbt. An der grossen Kurvatur, sehr oft schon von aussen sichtbar, finden sich Blutextravasate von teilweise recht beträchtlicher Grösse; das Blut ist zum Teil rotbraun, an manchen Stellen schwärzlich verfärbt. Besonders gegenüber der Kardia, wo das Lysol naturgemäss zunächst und in hoher Konzentration eingewirkt hat, findet sich gewöhnlich ein grösserer Schleimhautdefekt mit geschwellten Rändern, umgeben von grösseren und kleineren Blutaustritten. In der Tiefe des Schleimhautdefektes liegt die gleichfalls angeätzte Muskularis zu Tage. Besonders auffallend ist ausserdem noch die pralle Füllung der Gefässe des Magens. Wenn beim Zurückziehen der Schlundsonde, durch welche den Versuchstieren das Lysol eingegeben wurde, auch die Oesophagusschleimhaut mit dem Gifte in Berührung gekommen war, so sind auch an dieser ähnliche Gewebsläsionen zu bemerken. In einem Falle war an der Oesophagusschleimhaut ausser der gewöhnlich zu beobachtenden weisslichen Verfärbung und stellenweisen Rötung und Schwellung eine ausgedehntere nekrotische Abstossung der Schleimhaut zu konstatieren, sodass die darunter liegende Muskularis blossgelegt war und ebenfalls durch das Lysol angeätzt erschien. Die nekrotischen Schleimhautteile waren nur noch wenig, hier und da adhärent und liessen sich ohne Mühe entfernen.

Alle die an Mensch und Tieren beobachteten Erscheinungen decken sich mit den Tatsachen, welche bisher bei Vergiftungen am Menschen konstatiert werden konnten. Man braucht nur einen Blick auf die von KAYSER (l. c.) und BURGL (l. c.) veröffentlichen Uebersichtstabellen der stattgehabten Vergiftungen zu werfen. Es ist ganz natürlich, dass der zartere Organismus des Kaninchens gegenüber ätzenden Substanzen grössere Läsionen erkennen lässt als der des Menschen. Doch sieht man auch bei diesem, dass Kinder besonders empfindlich sind. In den Sektionsprotokollen stehen hier die Verätzungen der Mundschleimhaut, der Speiseröhre, der Lippen, des Magens, aber auch der äusseren Haut an hervorragender Stelle. Ferner sieht man, dass dem Lysol, also den Kresolen, lokal anästhesierende Eigenschaften zukommen, ebenso wie dem Phenol, und dass diese Wirkung auf die peripheren Nervenendigungen sehr schnell zu stande kommt, was nach den Anschauungen FILEHNES (19) leicht verständlich erscheint, da sich die Kresole ja leicht in Fett lösen und deshalb die Epidermis ohne Mühe durchdringen können.

Die im Folgenden zu beschreibendeu Versuche wurden in der Absicht unternommen die *resorptiven* Wirkungen des Lysols kennen zu lernen. Sie wurden zumeist an Kaninchen, in wenigen Fällen auch an Hunden angestellt. Ein Unterschied in der Art der Wirkung des Lysols bei beiden Tierarten konnte nicht konstatiert werden. Die Vergiftungserscheinungen sind den beim Frosch beobachteten, wie schon oben hervorgehoben wurde, ausserordentlich ähnlich. Es handelt sich auch hier vorzugsweise um eine schädliche Beeinflussung nervöser Zentren. Je nach dem die Vergiftung per os, intravenös oder subkutan vorgenommen wurde, zeigten sich gewisse Unterschiede in der Wirkungsweise. Im allgemeinen aber kann folgendes Verhalten der Versuchstiere nach Einverleibung des Lysols beobachtet werden.

Einige Zeit nach Darreichung einer toxischen Dosis wird das Tier unruhig und läuft im Zimmer umher; bald aber bleibt still in einer Ecke sitzen, legt die Löffel an den Leib und kauert sich zusammen. Nunmehr fällt es besonders auf, dass das Tier schon auf geringe Reize eine grosse Schreckhaftigkeit zeigt. Bald gibt es seine bisherige Haltung auf, indem es die Pfoten von sich streckt und sich auf den Bauch legt. Zwingt man es jetzt sich zu bewegen, so macht sich eine grosse Unsicherheit und teilweise Unzweckmässigkeit der Abwehrbewegungen bemerkbar, sodass man den Eindruck gewinnt, es handele sich zunächst vorzugsweise um eine Koordinationsstörung. Die Pupillen sind eng, reagieren aber noch gut auf Lichteinfall. Immer ist eine starke Speichelsekretion bei den Versuchstieren zu konstatieren. Nunmehr fängt das Tier zu zittern an, woran sich besonders die Muskulatur des Nackens beteiligt. Die Zitterbewegungen werden immer stärker, und schliesslich fällt das Kaninchen oder der Hund auf die Seite und zeigt bald ausgesprochene klonische Krämpfe, welche besonders in den Beinen auftreten und häufig den Eindruck von Laufkrämpfen machen. Neben diesen klonischen Krämpfen, die bald in regelmässigen Intervallen, bald auch ganz unregelmässig, jetzt diese, kurz darauf eine andere Extremität befallen, kann man fast immer einen feinschlägigen Tremor der gesamten Muskulatur beobachten, der aber in den Streckmuskeln des Rückens offenbar am stärksten ausgeprägt ist. Neben diesen klonischen Krampferscheinungen sind auch Andeutungen tonischer Krämpfe zu konstatieren. So sind zum Beispiel die Zehen der Hinterbeine gespreizt, und auch Trismus ist oftmals zu bemerken. An der übrigen Muskulatur ist sonst ein Nachlassen des normalen Muskeltonus sichtbar. Das zeigt sich besonders, wenn man das Tier aufhebt. Das Lysol, oder vielmehr die Kresole, teilen diese

Wirkung mit vielen anderen Abkömmlingen des Benzols, wie CHASSEVANT und GARNIER (20) erst jüngsthin zeigen konnten.

Auf Reize aller Art, sensible und sensorielle, nehmen die klonischen Krämpfe und wohl auch die Zitterbewegungen an Intensität bedeutend zu, sie bestehen aber mit Sicherheit auch dann, wenn Reizwirkungen vollständig ferngehalten werden. Daraus ergibt sich, dass die Krämpfe keineswegs rein reflektorisch bedingt sind, wie MÜLLER (21) behauptete. Es ist übrigens nicht ersichtlich, warum HAMMER (l. c.) dieselben Krämpfe, welche auch bei der Lysolvergiftung des Menschen beobachtet werden können, nur dann als vom Zentralnervensystem ausgehend auffasst, sobald das Lysol innerlich genommen wurde; dagegen dieselben Krämpfe als reine Reflexwirkung bezeichnet, bedingt durch den Reiz, welchen das Lysol an Ort und Stelle auf die sensiblen Nervenendigungen der Haut ausübt, wenn das Gift perkutan appliziert wurde. Es handelt sich hier ebenso wie bei innerlicher Vergiftung um eine resorptive und nicht um eine lokal-reflektorische Beeinflussung des Nervensystems. Die Eigenwärme der Tiere sinkt selbst während der Krämpfe ganz bedeutend. Der Kornealreflex ist nicht mehr auslösbar und die Pupillen reagieren nicht mehr auf Lichteinfall. Die Atmung, die auch schon vor Beginn der Krämpfe beschleunigt war, bleibt es auch während der Krämpfe. Selbst jetzt noch in diesem Stadium der Vergiftung ist eine Erholung der Versuchstiere möglich, indem die Krämpfe allmählich schwächer werden, die Atmung ruhiger und wieder tiefer wird, und vor allem, indem der Kornealreflex wiederkehrt. Die Tiere setzen sich alsdann bald wieder auf und zeigen schon nach kurzer Zeit äusserlich kein Zeichen der überstandenen Vergiftung.

Ist die Dosis aber tödlich gewesen, so werden zwar auch die Krämpfe wieder schwächer, aber die Atmung bleibt beschleunigt, wird immer oberflächlicher und der Korneal- und Pupillarreflex bleiben endgültig erloschen. Die Pupillen sind dilatiert, und Zunge und Mundschleimhaut sind stark zyanotisch verfärbt. Schliesslich hören die Atembewegungen gänzlich auf, und das Tier stirbt im tiefen Koma. Das Herz schlägt noch einige Minuten nach dem definitiven Stillstand der Respiration fort.

Je nach Art der Einverleibung des Lysols weicht das Vergiftungsbild mehr oder weniger von der gegebenen Schilderung ab. So konnte z. B. fast regelmässig ein anderer Anfang der Intoxikation bei Darreichung des Lysols per os beobachtet werden. Die Tiere zeigen zunächst während der ersten zwei Minuten nichts Besonderes in ihrem Verhalten, plötzlich aber stürzen sie unter lautem Schreien zusammen und zeigen, auf der Seite



liegend, die heftigsten klonischen Krämpfe. Der weitere Verlauf ist dann der gewöhnliche.

Erhalten die Tiere das Gift subkutan oder intramuskulär, so zeigt das Versuchstier das gewöhnliche Krankheitsbild, erholt sich aber wieder und läuft munter im Zimmer umher. Plötzlich aber fällt es auf die Seite, windet sich in Krämpfen heftigster Art, um bald darauf zu verenden. Die Erklärung für die vorübergehende Besserung kann darin gefunden werden, dass zunächst nur ein kleiner Teil des Lysols resorbiert wurde, der Rest aber wie ein Depot liegen blieb. Der zunächst resorbierte Anteil führt zunerst nur zu einer leichten Vergiftung, die von dem Tiere schnell überstanden wird. Durch Muskelbewegungen, welche während der scheinbaren Erholung beim Umherlaufen stattfinden, wird eine Art von Massage auf das noch nicht resorbierte Lysol ausgeübt, welches nunmehr schnell der Resorption anheimfällt und den Tod des Tieres herbeiführt. Es würde sich also um ähnliche Erscheinungen handeln, wie sie PETERS (22) nach subkutaner oder intramuskulärer Einverleibung von Jodipin beim Kaninchen beobachten konnte, wo ebenfalls die Resorption durch erhöhte Muskelaktion befördert wird.

Bei allen Tieren, auch bei solchen, welche mit dem Leben davonkamen, konnte im Urin Eiweiss konstatiert werden. Auch Epithelzylinder wurden gefunden, dagegen konnte ausser wenigen ausgelaugten Erythrozyten kein Blut im Harn gefunden werden. Auch eine besonders dunkle Farbe des Urins, wie sie für die Phenolvergiftung charakteristisch ist, konnte nicht bemerkt werden, obwohl Kresole chemisch im Urin nachweisbar waren.

Das Blut der Tiere, welche das Lysol subkutan oder per os erhalten hatten, zeigte weder makroskopisch noch mikroskopisch im ungefärbten Präparat eine nachweisbare Veränderung. Dagegen konnte bei denjenigen Tieren, welche das Lysol intravenös bekamen, eine verminderte Gerinnbarkeit des Blutes wahrgenommen werden, was sich nach den Versuchen MUNK's (23) auf den Seifengehalt zurückführen lässt.

Was nun die *Geschwindigkeit der Resorption* des Lysols bei den verschiedenen Applikationsarten anbetrifft, so konnten wir die nicht uninteressante Beobachtung machen, dass sie bei der Darreichung per os scheinbar schneller vor sich geht als bei subkutaner Einverleibung. Während nämlich bei stomakaler Einfuhr des Lysols in den Organismus des Kaninchens und des Hundes die ersten Krampfanfälle schon nach 2 Minuten auftraten, selbst wenn es sich um nicht tödliche Dosen handelte, konnten nach subkutaner Einverleibung selbst der doppelt tödlichen Dosis

Lysols die klonischen Krampfanfälle frühestens nach 28 Min. konstatiert werden.

Es bereitete zunächst einige Schwierigkeiten, eine passende Erklärung für diese Wahrnehmungen zu geben. Vom Phenol ist behauptet worden, dass es in *saurer* Lösung bedeutend schneller resorbiert würde als bei alkalischer Reaktion, und von HAMILTON (24) ist das Ammoniak geradezu als Antidot empfohlen worden. Es lag deshalb nahe, für die Methylphenole, die Kresole, dasselbe anzunehmen und das schnellere Auftreten der Krampferscheinungen durch die schnellere Resorption im sauren Magensaft zu erklären. A priori war theoretisch auch die Möglichkeit gegeben, dass die alkalische Reaktion des Lysols im Magen in eine saure umgewandelt würde. Das Lysol besitzt nämlich nur eine verhältnissmässig geringe Alkaleszenz, da 100 c.c. reinen Lysols durch 3,2 gr. Salzsäure neutralisiert werden, wovon ich mich durch Titration mit $n/10$ Salzsäure überzeugen konnte; mithin sind zur Neutralisation von 4 c.c. reinen Lysols, welches bei einem 1700 gr. schweren Kaninchen schon recht schwere Vergiftungserscheinungen hervorbringt, nur 64 c.c. Magensaft mit einem Salzsäuregehalt von 0,2 % nötig.

Wenn nun die saure Reaktion des Magensaftes eine schnellere Resorption des Giftes bedingte, so müssten die Vergiftungserscheinungen bei den Versuchstieren auch dann sehr schnell auftreten, wenn das Lysol in saurer Lösung *subkutan* verabreicht würde. Das war aber keineswegs der Fall, im Gegenteil traten die Krankheitssymptome in diesen Versuchen viel langsamer ein und die sonst tödliche Dosis Lysols konnte sogar überschritten werden, ohne den Tod des Tieres hervorzurufen. Dies war auch zu erwarten, denn als das Lysol sorgfältig in vitro neutralisiert wurde, bildete sich ein starker in Wasser unlöslicher Niederschlag. (Kresole.)

Auf Grund dieser Versuche musste die Annahme fallen gelassen werden, dass die saure Reaktion des Magensaftes die Resorption des Lysols beschleunige. Viel wahrscheinlicher erschien die folgende Erklärung: Bei der subkutanen Einverleibung des Giftes bildet sich zunächst im subkutanen Bindegewebe eine sphärische Quaddel von Lysol, das in reiner Form oder in hochkonzentrierten Lösungen eine ölige Beschaffenheit hat und infolgedessen auch in vitro zur Lösung in Wasser, mit welchem es zwar in jedem Verhältnis mischbar ist, eine gewisse Zeit beansprucht, wenn nicht durch Schütteln die Lösungsvorgänge beschleunigt werden. Dazu kommt noch, dass in der Umgebung der subkutanen Lysolquaddel das Gewebe angeätzt wird und sich so ein allerdings makroskopisch nicht deutlich sichtbarer Wall bildet. Alles dies, die sphärische Gestalt der Quaddel, die

ölige Beschaffenheit des Lysols und die Verätzungen in der Umgebung bedingen mechanisch eine schwerere und langsamere Resorption des Giftes. Sobald die Versuchbedingungen in etwas geändert werden, indem man verdünntere Lösungen subkutan injiziert, die eine grössere Oberfläche für die Resorption darbieten und das Gewebe weniger verätzen, so treten die Krankheitserscheinungen mit derselben Geschwindigkeit auf, wie bei der Einverleibung per os, bei der ja im Magen durch den Speisebrei und den Magensaft diese Verdünnung vorgenommen wird und auch die resorbierende Oberfläche bedeutend grösser ist. Auch bei intraperitonealen Injektionen, wo zu mindestens die letztere Bedingung in ausgedehnter Weise erfüllt wird, treten die klonischen Krämpfe schon nach spätestens 4 Minuten auf.

Trotz der schneller eintretenden Vergiftung bei Darreichung des Lysols per os, waren die letalen Dosen, wie sie sich aus Tabelle II ergeben, bei subkutaner Einverleibung doch bedeutend kleiner, eine Tatsache, welche für den ersten Augenblick befremdlich erscheint.

TABELLE II.

Toxizität des Lysols für Kaninchen.

a) BEI SUBKUTANER EINVERLEIBUNG		b) BEI DARREICHUNG PER OS	
gr. pro kgr. Tier	Bemerkungen	gr. pro kgr. Tier	Bemerkungen
0,299	—	2,054	—
0,442	—	2,331	—
1,099	—	2,567	+ nach 22 Minuten.
1,540	+ nach 20 Stunden.	3,081	+ » 32 »
1,787	+ » 12 »	4,339	+ » 12 »
2,263	+ » höchstens 12 Stunden.		
2,948	+ » 7 Stunden.		

Dieser scheinbare Widerspruch lässt sich aber vor der Hand ungezwungen durch den Gehalt des Lysols an Seife erklären. Wie MUNK (23) zeigen konnte, sind Seifen, direkt in die Blutbahn gebracht, ausserordentlich giftig, schon 0,7 gr. pro kgr. Kaninchen sind tödlich, während sie in den Magen eingeführt als nahezu ungiftig bezeichnet werden dürfen. Bei der subkutanen Applikation müssen nun notwendigerweise gewisse Mengen der Kaliseife, in welcher die Kresole gelöst sind, in die Blutzirkulation gelangen, während sie vom Magen aus durch die Passage des Pfortadergebietes entgiftet werden.

TOLLENS (l. c.) fand schon bei seinen Versuchen am Frosch eine grössere Toxizität der Kresolseifenlösungen gegenüber den reinen Kresolen und Kresolgemischen, ohne aber eine Erklärung dafür zu geben. Nach

meiner Ansicht lässt sich der Grund für den Unterschied der Toxizität in dem Seifengehalt des Liquor cresoli saponatus finden (1).

In einer Anzahl von Versuchen ist dann das Verhalten der *Atmung* und der *Zirkulation* bei der Lysolvergiftung am Kaninchen untersucht worden, Verhältnisse, welche ja bei der Vergiftung des Menschen klinisch die grösste Rolle spielen. Im allgemeinen wurde dabei folgendes festgestellt.

Sobald die klonischen Krämpfe beginnen, steigt der Blutdruck erheblich an, erreicht bald sein Maximum und sinkt dann kontinuierlich ab, ohne allerdings bei dem eintretenden Atemstillstand schon vollständig die Nullinie erreicht zu haben. Beim kuraresierten Tier ist eine Blutdrucksteigerung nicht mit Sicherheit wahrzunehmen. Selbst wenn der Aortendruck im Verlauf der Vergiftung schon um 50 % gesunken war, ist es möglich, durch Kompression der Bauchaorta den Blutdruck erheblich in die Höhe zu treiben, ohne dass das Herz in seiner Schlagfolge irgend eine Aenderung zeigt. Durch schmerzhafte Reize aber wird der Blutdruck nicht mehr erhöht. Das Herz zeigt übrigens in bezug auf die Schlagfolge nur geringe Schwankungen während der Lysolvergiftung. Während der Krämpfe zur Zeit der Blutdrucksteigerung schlägt das Herz etwas frequenter als in der Norm. Dasselbe ist auch beim vagotomierten Tier zu beobachten, sodass man diese geringe Beschleunigung der Herzschläge ungezwungen auf eine indirekte Reizung des Akzelerans durch die Krämpfe zurückzuführen berechtigt sein dürfte, wofür auch der Umstand spricht, dass eine Beschleunigung der Herzkontraktionen beim kuraresierten Tier fehlt. Dann sinkt die Schlagzahl wieder auf die Norm ab, und hält sich auf dieser Höhe, selbst wenn wie in einem der Versuche der Blutdruck schon um 70 % gesunken ist. Nach Stillstand der Atmung führt das Herz noch mehrere Minuten lang regelmässige, wenn auch nur sehr schwache Kontraktionen aus.

Auf Grund dieser Tatsachen sind die Veränderungen des Blutdrucks folgendermassen zu erklären. Die bei Beginn der Krämpfe eintretende Blutdrucksteigerung ist wohl kaum auf direkte Reizung des vasomotorischen Zentrums zu beziehen, sondern als ein Folgezustand der Krämpfe aufzufassen, da sie fehlt, sobald die Krämpfe durch Kurare unterdrückt

(1) Die folgende Toxizitätstabelle TOLLENS, (p. 239) gibt die Unterschiede deutlich wieder :

Kresol. p.	0,15 gr.	pro kgr.	Frosch.
Kresol. o.	0,20 gr.	»	»
Kresol. m.	0,25 gr.	»	«
Kresolum crudum	0,20 gr.	»	»
Liq. cresol. sap. (auf Kresolgehalt bezogen)	0,15 gr.	»	»

werden. Die der Blutdrucksteigerung folgende Senkung des Aortendrucks ist durch eine fortschreitende Lähmung des vasomotorischen Zentrums bedingt, was man daraus schliessen kann, dass dasselbe durch reflektorische Reizung nicht mehr erregbar ist, wenn auch der Erstickungsreiz noch verhältnismässig lange eine Blutdrucksteigerung hervorzubringen im stande ist. Ferner muss auch als Beweis für eine zunehmende Lähmung des vasomotorischen Zentrums die Tatsache angesprochen werden, dass es gelingt, den Blutdruck durch Kompression der Bauchaorta zu heben. Letzteres und die Unveränderlichkeit der Schlagfolge des Herzens sprechen auch dafür, dass das Herz an der Senkung des Blutdrucks primär nicht beteiligt ist. Aus dem Umstande, dass bei der Lysolvergiftung am Kaninchen das Herz das ultimum moriens ist, lässt sich ferner der Schluss ziehen, dass dasselbe durch das Lysol zunächst wenig geschädigt wird. In späteren Stadien der Vergiftung muss allerdings schon infolge der schlechten Ernährung des Herzmuskels bei dem tiefen Absinken des Blutdrucks sekundär auch eine Schwächung des Herzmuskels statthaben.

Was die Atmung, beziehungsweise ihre Beeinflussung durch das Lysol anlangt, so sieht man, dass unmittelbar nach Einbringung des Giftes in den Magen oder die Venen die Atemzüge an Frequenz zunehmen, und bei Beginn der klonischen Zuckungen noch eine weitere Steigerung erfahren, um allmählich wieder abzufallen. Dabei sinkt die Atemfrequenz niemals wieder auf die normale Zahl vor der Vergiftung, sondern bleibt dauernd erhöht. Dieses Verhalten der Atmung, wie ich es beobachten konnte, steht nicht im Einklang mit den Versuchsergebnissen anderer Autoren. Auch KUNKEL (25) gibt in seinem Lehrbuch eine Verringerung der Atemfrequenz bei der Lysolvergiftung offenbar auf Grund eigner Versuche an. Das Atemvolumen, d. h. die in der Minute eingeatmete bez. ausgeatmete Luftmenge, ist beim Einsetzen der Krämpfe erhöht, steigt aber naturgemäss nicht proportional mit der Zahl der Atemzüge, sodass der einzelne Atemzug flacher wird. Im weiteren Verlauf sinkt die Grösse des Atemvolumens immer mehr und mehr; infolgedessen wird die Menge der mit jedem Atemzug geförderten Luft ausserordentlich gering. Schon 10 Minuten z. B. nach Einbringung der tödlichen Dosis in den Magen des Versuchstieres ist das Volumen des einzelnen Atemzugs von 7.614 c.c. auf 5,68 c.c. gesunken. Schliesslich steht die Atmung nach einigen schnappenden Atemzügen gänzlich still.

Nachdem bisher die Einwirkung des Lysols symptomatologisch untersucht worden war, sollen im folgenden noch kurz die *anatomischen*

Veränderungen geschildert werden, welche bei Hund und Kaninchen, die zur Sektion kamen, beobachtet wurden.

Die lokalen Wirkungen des Lysols auf die *Mundschleimhaut,* den *Oesophagus* und den *Magen* habe ich schon bei Gelegenheit der lokalen Wirkungen des Giftes beschrieben. An den *Nieren* lassen sich immer Zeichen einer Entzündung wahrnehmen. Sie sind gewöhnlich ziemlich gross, gut mit Blut gefüllt, von leicht bläulich-brauner Farbe. Auf dem Durchschnitt ist die Rinde dunkelbraunrot, die Zwischenzone der Kaninchenniere ist dunkelrot und die Palisadenstrichlung der Markschicht etwas verwischt. *Milz* und *Leber* bieten makroskopisch nichts Besonderes dar, während die *Lungen* sehr häufig besonders bei stomakaler Einverleibung des Lysols eine lobuläre Pneumonie zeigen.

Interessant und auch vom therapeutischen Standpunkte aus wichtig ist die Tatsache, dass der Magen auch nach *subkutaner* Einverleibung des Lysols immer eine deutliche Alteration der Schleimhaut aufweist. Dieselbe ist gerötet und geschwollen und an der grossen Kurvatur sind eine ganze Reihe kleiner Ulzera zu konstatieren. Diese Erscheinungen nötigen zu der Annahme, dass das *Gift durch den Magen ausgeschieden wird*, sodass also für die Elimination des Giftes ausser den Nieren auch die Magenschleimhaut in Betracht käme. Diese Annahme fand durch die chemische Analyse ihre Bestätigung, indem in der Tat im Mageninhalte der Versuchstiere, welche das Lysol subkutan erhalten hatten, Kresole nachgewiesen werden konnten. Die Untersuchung wurde in der Weise vorgenommen, dass der Magen in situ durch zwei Ligaturen abgebunden und alsdann aus der Bauchhöhle entfernt wurde. In einer Porzellanschale wurde darauf der Magen aufgeschnitten, sein Inhalt in dieselbe entleert, mit Wasser eine Stunde lang ausgezogen und das Ganze filtriert. In dem Filtrat waren allerdings freie Kresole nicht nachweisbar, doch war nach Zusatz von Schwefelsäure und Destillation die Kresolreaktion im Destillat sowohl mit Bromwasser als auch mittels der ALLEN'schen Probe deutlich positiv. [S. HUPPERT (26).]

Mikroskopisch sieht man am *Magen* und dem *Oesophagus* die Erscheinungen, welche man nach dem makroskopischen Bilde erwarten musste. Teilweise Defekte der Magenschleimhaut, prallgefüllte Gefässe, Ansammlung von Blut auch ausserhalb der Gefässe zwischen den Drüsenschläuchen und der Submukosa. Die Kerne und das Protoplasma der Drüsenzellen sind im allgemeinen nur schwach oder garnicht färbbar.

Die *Nieren* weisen trübe Schwellung der Zellen der Tubuli contorti

auf, die Zellgrenzen sind hier undeutlich, die Kerne zum Teil nur schwach, zu Teil garnicht gefärbt. An den Zellen der Tubuli recti sind die Zellveränderungen bedeutend weniger deutlich ausgeprägt. An der BOWMANschen Kapsel und den Glomeruli konnte nichts Pathologisches gefunden werden. In den grösseren Harnkanälchen sind häufig einzelne Zylinder sichtbar. Die Blutgefässe sind prall gefüllt und in der Rinde sind auch Blutsammlungen ausserhalb der Gefässe zu konstatieren.

Die *Leber* zeigt besonders in der Peripherie der Leberläppchen starke Füllung der Kapillaren, die Zellen erscheinen hier blasig, wie geschwollen mit schlecht oder gar nicht färbbarem Kern. In der Umgebung der V. centralis ist dagegen eine pathologische Veränderung der Leberzellen nicht zu konstatieren.

Die ***Lungen*** zeigen häufig als Bestätigung der makroskopischen Diagnose den Befund einer lobulären Pneumonie.

Wenn wir nun die Ergebnisse der Versuche, welche wir soeben schilderten, überschauen, so sehen wir, dass wir es im Lysol mit einem Gifte zu tun haben, das neben den lokalen Aetzwirkungen resorptive Einflüsse auf das Zentralnervensystem und wohl auch das Herz ausübt. Es handelt sich besonders um Gewebsalterationen, welche das Gift bei seinem Eintritt in den Organismus setzt, Anätzung der Schleimhaut des Digestionstraktus, der äusseren Haut, soweit sie mit dem Lysol in Berührung gekommen ist, und dann um die Gewebsläsionen, welche das Gift beim Verlassen des tierischen Organismus hervorruft, Nierenschädigung und Ulkusbildung im Magen. Andererseits sind als resorptive Wirkungen die Krämpfe, die Vasomotionslähmung, die Lähmung des Atemzentrums, sowie eine Schädigung des Herzens zu erwähnen.

Es entsteht nun die Frage, ob aus diesen Versuchsergebnissen praktische Folgerungen für die Therapie gezogen werden können. An der Hand der Literatur und der Tierversuche soll dies in kurzen Zügen versucht werden.

Prophylaktisch dürfte sich die Forderung gewiss rechtfertigen lassen, das Lysol nur in genügender Verdünnung zur Spülung von Wundflächen, besonders von Höhlenwunden, wie es zum Beispiel auch der frisch entbundene Uterus ist, anzuwenden. Gerade hier dürfte grosse Vorsicht am Platze sein, da der Uterus mit seinen zum Teil noch nicht vollkommen geschlossenen Gefässen, besonders wenn es sich um eine Atonie desselben handelt, ausserordentlich günstige Verhältnisse für die Resorption dar-

bietet. Ob das Lysol in solchen Fällen infolge seines Seifengehaltes gefährlicher ist als z. B. das Phenol, ist trotz der Ergebnisse meiner Tierversuche doch noch zweifelhaft, da die klinischen Erfahrungen beweisen, dass die Lysolvergiftung durch Uterusspülung sehr selten ist. Die beiden Vergiftungen von CRÄMER und HAMMER (l. c.) können auch auf andere Weise erklärt werden. Nichtsdestoweniger bleibt die Mahnung HAMMER's zu beherzigen : « Bei Ausspülungen des puerperalen Uterus ist eine möglichst geringe Konzentration der Lysollösung zu wählen. »

Sicherlich viel wichtiger als diese Vorsichtsmassnahmen, welche in erster Reihe Arzt und vielleicht auch Hebamme treffen können, wäre es, die Vergiftungen zu verhindern, welche in selbstmörderischer Absicht durch Lysol zu stande kommen. Es lässt sich garnicht leugnen, dass Lysol für den Selbstmord ein sehr bequemes Mittel darstellt. Es ist leicht überall, selbst in jeder Drogenhandlung, erhältlich, sein Preis ist verhältnismässig ein sehr geringer, es wird in unverdünnter Form abgegeben, welche zu 50 % die wirksame. d. h. tötende Substanz enthält, sein Geschmack ist nicht so abscheulich als der des Phenols, besonders da der Seifengeschmack im unverdünten Lysol nicht so stark bemerkbar ist als in Lösungen; und vor allem die Vergiftung geht sehr schnell von statten, sodass, wie auch im Tierexperiment, sehr häufig die betreffenden Personen beinahe unmittelbar nach Aufnahme einer gewissen Menge reinen Lysols bewusstlos zu Boden stürzen und im tiefen Koma zu Grunde gehen, wenn nicht eine geeignete Therapie bei Zeiten einsetzt. Auf diese Weise werden auch die schmerzhaften Verätzungen nicht mehr wahrgenommen. So ist das Lysol in der Tat bequemer für den Selbstmörder als z. B. das verwandte Phenol oder die Säuren und Laugen, welche ausserordentlich schmerzhafte Vergiftungen herbeiführen. Ausserdem führt das Lysol trotz der immerhin nicht geringen Aetzwirkung bei den in Genesung ausgehenden Fällen nicht zu Strikturen des Oesophagus; wenigstens sind bisher in der Literatur solche als Nachkrankheiten nicht veröffentlicht worden.

Um den Gebrauch des Lysols zum Zwecke des Selbstmordes einzuschränken, müssten geeignete Bestimmungen erlassen werden. Diese Forderung ist schon oft von den Autoren, welche sich mit der Lysolvergiftung beschäftigt haben, aufgestellt worden. KAYSER (l. c.) fasst sie in den Worten zusammen : « Es ist wünschenswert, dass das Lysol mit Giftzeichen versehen und dem Handverkauf entzogen wird. » Eine kleine Einschränkung ist jedoch dem Satze wohl zuzufügen. Das Lysol gänzlich dem Handverkauf zu entziehen, dürfte kaum nötig erscheinen;

es genügte das unverdünnte Lysol zu verbieten und 1—2 %-Lösungen zuzulassen. Es versteht sich übrigens von selbst, dass mit dem Lysol auch *alle anderen* Präparaten *ähnlicher* Zusammensetzung wie das Lysol denselben Bestimmungen unterliegen müssten.

Ob man freilich durch diese Massnahmen die Selbstmordstatistik wird herunterdrücken können, ob nicht an Stelle des Lysols irgend ein anderes Gift in Mode kommen wird, bleibt abzuwarten. Immerhin sollte kein Mittel unversucht gelassen werden, der Lysolvergiftung zu steuern, soweit dies möglich ist.

Was nun die *Behandlung* anlangt, so lässt sich wohl ohne Uebertreibung sagen, dass die *mechanische Entfernung* des Giftes mittels *Magenspülung* die suveräne Behandlungsart bildet. Das ergibt sich aus allen klinischen Arbeiten, in denen scheinbar ganz verzweifelte Fälle geschildert werden, die offenbar durch Waschung des Magens gerettet worden sind. Besonders auffallend ist es, dass die Kranken bei der Magenspülung aus dem Koma erwachten. Die günstigen Erfolge sind auch dann noch zu erwarten, wenn schon mehrere Stunden nach Aufnahme des Giftes vergangen sind. LIPPELT (7) schliesst daraus, dass die Resorption im Magen ausserordentlich langsam vor sich gehe. Das scheint mir aber im Widerspruch mit meinen Tierversuchen und mit der klinisch sicheren Tatsache zu stehen, dass die Vergiftungssymptome, Somnolenz und Koma und anderes mehr, sehr schnell eintreten, häufig schon wenige Minuten nach der Aufnahme des Giftes. Höchstens könnte es sich also um einen gewissen Anteil des Giftes handeln.

Die Magenspülung dürfte auch da am Platze sein, wo das Lysol nicht per os aufgenommen worden ist, also bei Vergiftung von der Haut aus oder durch Uterusspülung. Da die pathologisch- anatomischen Veränderungen der auf subkutanem Wege vergifteten Hunde und Kaninchen und die chemische Analyse zeigen, dass das Lysol durch die Magendrüsen ausgeschieden wird, so können wiederholte Magenwaschungen vielleicht von Nutzen sein, da doch anzunehmen ist, dass die Elimination des Lysols im menschlichen Organismus ebenso vor sich geht wie in dem des Tieres.

Die Magenentleerung durch Darreichung von *Brechmitteln* bewerkstelligen zu wollen, verspricht kaum einen Erfolg. Bei den Hunden, die doch bekanntlich ein ausserordentlich leicht erregbares Brechzentrum haben, trat auch bei innerer Darreichung des Lysols nie Erbrechen auf, was sich ungezwungen durch die narkotische Wirkung des Lysol auf die nervösen Zentren erklären lässt. Da auch beim Menschen die narkotische Wirkung



sehr im Vordergrunde steht, so ist von peripher und zentral wirkenden Brechmitteln ein Erfolg nicht zu erwarten. (S. BURGL, l. c.) Auch vom theoretischen Standpunkt aus lässt sich diese Medikation nicht rechtfertigen, da Apomorphin das schon geschädigte Atemzentrum noch weiter schädigen würde und die peripher angreifenden Brechmittel selbst reizende und ätzende Substanzen sind, welche die Alterationen der Magenschleimhaut bei innerlicher Vergiftung nur noch weiter verschlimmern würden.

Abführmittel darzureichen, dürfte ebenfalls kaum einen günstigen Einfluss ausüben können, besonders da nur wenig Lysol in den Darm gelangt und es dann, selbst bei sehr schnellem Durchgang durch den Darmtraktus, vollkommen zur Resorption gelangen könnte.

Eher könnte man daran denken, durch vermehrte *Diurese* die Elimination mit dem Urin zu beschleunigen, Ob es möglich ist, die Elimination im angedeuteten Sinne zu beeinflussen, ist nach den neuesten Untersuchungen von ROST (27) immerhin zweifelhaft. Dieser Autor fand nämlich, dass Borsäure, welche quantitativ mit dem Urin ausgeschieden wird, durch vermehrte Diurese nicht schneller eliminiert wird. Im Wesentlichen zu ähnlichen Resultaten, kommen auch ANTEN (28) und JENNY (29), welche die Jodkaliausscheidung bei vermehrter Diurese studierten. Immerhin dürfte es nützlich sein, eine reichliche Diurese hervorzurufen, da auf diese Weise das Lysol bezw. die Kresole in so grosser Verdünnung zur Ausscheidung gelangen, dass die Nierenreizung dadurch hintangehalten werden kann.

Die *Darreichung von Milch* ist oft versucht worden und könnte ja in der Tat einen günstigen Erfolg haben, wenn die Kresole mit den Eiweisssubstanzen einen unlöslichen Niederschlag bilden würden, was ja nach der lokalen Wirkung des Lysols auf die Gewebe auch sicher anzunehmen ist. In vitro war es aber nicht möglich, durch unverdünntes Lysol in einer Eiweisslösung von 2 % einen Niederschlag zu erzeugen.

Ob die *Medikation verdünnter Säuren* einen Erfolg verspricht, kann nach den Tierversuchen noch nicht sicher bejaht werden. Jedenfalls werden die Kresole in vitro durch verdünnte Salzsäure aus der Seifenlösung ausgefällt, da die Seifen durch die Säure gespalten werden. HUSEMANN (30) empfiehlt ebenfalls verdünnte Essigsäure zu verabreichen, schon um das freie Alkali zu neutralisieren.

Was eine *antidotarische* Therapie anlangt, so wird sie grössere Erfolge auch nicht zu verzeichnen haben. Versuche sind bei dem den Kresolen so nahe verwandten Phenol gemacht worden, ohne dass aber die Ergebnisse sehr ermutigend gewesen wären. Magnesia usta gibt mit dem Phenol in

vitro allerdings nach KUNKEL (l. c.) einen dicken unlöslichen Niederschlag, im Tierversuch und für die Kresole ist diese Medikation experimentell noch nicht versucht worden. Die Verabreichung von schwefelsauren Salzen, welche bei Phenolvergiftung versucht worden ist, um die Paarung des Phenols zur Aetherschwefelsäure zu beschleunigen, hat bisher praktisch und experimentell keine Resultate gegeben, [TAUBER (31)] eher haben die schwefligsauren Salze, die sich aber ihrer Giftigkeit wegen nicht gut anwenden lassen, ein Ergebnis im positiven Sinne zu verzeichnen.

Gegen die Begleit- und Folgeerscheinungen der Lysolvergiftung muss natürlich diejenige Therapie einsetzen, welche im Speziellen indiziert ist. Die Verätzungen der Haut, der Mundschleimhaut, des Rachens, der Epiglottis, des Oesophagus und des Magens, oder die akute Nephritis, welche manchmal wie in dem Falle von FRIES (l. c.) im Vordergrund des Krankheitsbildes steht, bedürfen hier keiner Besprechung.

Besonders auf zwei Symptome aber, den Temperaturabfall, sowie die Schädigung der Respiration und des Herzens, muss noch die Aufmerksamkeit gelenkt werden. Die Temperaturerniedrigung lässt sich ja kausal nicht beseitigen, aber man kann sie durch warme Einhüllungen, Wärmeflaschen, Thermophore, warme Bäder u. a. m. verhindern. Die Schädigungen der Respiration können durch die Mittel bekämpft werden, welche auch bei der Morphinvergiftung am Platze sind, bei der ja derselben Indikation genügt werden muss. Kleine Dosen von Atropin (BINZ), und besonders subkutane Kampferinjektionen empfehlen sich am meisten. Auch Hautreize können versucht werden, doch muss das kalte Bad, bezw. kalte Uebergiessungen, welche ja sonst die mächtigsten Exzitantien für die Atmung bilden, wegen des bestehenden Temperaturabfalles vermieden werden. Zur Hebung der Zirkulation kommen vor allen Dingen Kampfer, Strophantus, Koffein und Digitalis in Frage, was auch KAYSER (l. c.) und andere Autoren in Fällen schwerster Vergiftung mit Erfolg versucht haben.

Im folgenden sollen noch einige Protokollbeispiele meiner Versuche angeführt werden (1) :

Froschversuche.

RANA TEMPORARIA, 11 gr.

10 h. 13'. Erhält in den Kehllymphsack 0,5 gr. einer 1 °/₀₀-Lösung = 0,046 mgr. Lysol.

10 h. 16'. Rückenlage wird schon ertragen. Auf mechanische Reize aber sofortiges Umlegen in Bauchlage.

(1) Im Ganzen wurden 13 Versuche an Fröschen, 28 Versuche am Kaninchen (darunter 7 Blutdruckversuche und 4 Versuche an der Gasuhr) sowie drei Experimente am Hunde angestellt.



10 h. 29′. Liegt wie ein ermattetes Tier da und stützt sich nicht mehr auf die Extremitäten. Reflexirradiation angedeutet. Rückenlage ertragen.

11 h. 03′. Rückenlage trotz mechanischer Reize.

12 h. 03′. Rückenlage noch ertragen; aber auf den Bauch gelegt, nimmt das Tier normale Haltung ein. Spontanbewegungen treten wieder auf. Springen.

12 h. 36′. Rückenlage wird nicht mehr ertragen; aber immerhin noch ungeschickte Bewegungen.

3 h. 11′. Volkommene Erholung.

RANA TEMPORARIA, 8 gr.

10 h. 09′. 0,1 c.c. einer 1 %-Lösung in den Kehllymphsack = 0,13 mgr. pro gr. Tier. Unruhiges Umherspringen.

10 h. 14′. Rückenlage wird nicht ertragen, springt umher. Reflexerregbarkeit scheinbar vermehrt.

10 h. 15′. Liegt wie ein ermattetes Tier da, das Umlegen aus der Rückenlage bereitet ihm Schwierigkeiten.

10 h. 29′. Reflexirradiation sehr stark ausgesprochen. Reflexerregbarkeit vermehrt. Andeutung von Streckkrämpfen. Rückenlage ertragen, allerdings noch Anstrengungen sich umzulegen.

11 h. 02′. Reflexerregbarkeit vermindert. Irradiation der Reflexe noch vorhanden. Das ausgestreckte Bein wird nicht mehr angezogen.

12 h. 01′. Reflexe schwach und irradiiert. Lähmung schreitet fort.

12 h. 08′. Herz zeigt regelmässige und energische Kontraktionen. Reflexe kaum noch auslösbar,

3 h. 10′. Herz steht still, schlägt aber noch auf mechanische Reizung. Vollkommene Lähmung.

RANA TEMPORARIA, 10 gr.

10 h. 58′. Injektion von 0,2 c.c. einer 10 %-Lösung = 2 mgr. pro gr. Frosch.

11 h. 03′. Rückenlage ertragen. Reflexirradiation nicht mit Sicherheit wahrnehmbar. Ungeschickte spontane Bewegungen.

11 h. 07′. Atembewegungen nicht mehr sichtbar. Reflexe sehr schwach. Kornealreflex noch vorhanden.

11 h. 15′. Rückenlage trotz sehr schmerzhafter mechanischer Reize; das ausgestreckte Bein wird langsam angezogen, Kornealreflex noch vorhanden.

11 h. 37′. Herz steht still. Vollkommene Lähmung. Die Reizung der Muskulatur und des Nervus ischiadicus mittels faradischen Stroms ruft energische Zuckungen hervor.

RANA TEMPORARIA, 8 gr.

12 h. 15′. Injektion von 0,1 c.c. einer 10 %-Lysollösung in den Schenkellymphsack = 1,2 mgr. pro gr. Frosch. Fenestrierung des Frosches.

Vor der Injektion 10 Herzschläge in 17″.

12 h. 16′.	10	»	in 16″.
12 h. 19′.	10	»	in 18″.
12 h. 21′.	10	»	in 21″.
12 h. 26′.	10	»	in 35″, unregelmässig.



12 h. 31'. 10 Herzschläge in 37'', sehr schwach und unregelmässig.
12 h. 36'. 10 » in 36'', desgl.
12 h. 41'. 10 » in 30'', sehr schwach und hochgradig unregelmässig.
12 h. 50'. 10 » in 40''.
1 h. 00'. 10 » in 60'', kaum nach wahrnehmbar.
1 h. 10'. Herz steht still, führt aber auf taktile Reize noch Kontraktionen aus.

Versuche am Warmblüter.

Kaninchen No 7, 1737 gr.

4 h. 10'. Erhält 8 c.c. einer 50 %-Lysollösung = 2,263 gr. pro kgr. Tier subkutan unter die Rückenhaut injiziert.

4 h. 15'. Läuft scheinbar etwas ungeschickt umher und sucht die Ecken des Zimmers auf.

4 h. 17'. Liegt auf der « Nase ».

4 h. 20'. Speichelt stark. Atmung wird schwierig. Auf die Seite gelegt erhebt es sich wieder.

4 h. 24'. Bei spontanen Bewegungen Ausgleiten der Vorderbeine. Geringe Zitterbewegungen in der Nackenmuskulatur.

4 h. 29'. Liegt auf dem Bauche, die Extremitäten von sich gestreckt. Erhebt sich spontan aus der erzwungenen Seitenlage.

4 h. 30' Auf die Seite gelegt macht das Tier Anstrengungen, um sich zu erheben, was ihm schliesslich auch gelingt und läuft auf Reize noch umher. Auf Händeklatschen schreckt es heftig zusammen. (Reflexüberregbarkeit.)

4 h. 37'. Fällt auf die Seite. Klonische Muskelzuckungen besonders in den Hinterpfoten und im Schwanze.

6 h. 03'. Die klonischen Krämpfe sind allmählich immer stärker geworden und nehmen auf akustische Reize (Händeklatschen) und Berührung zu. An den Krämpfen scheinen besonders die Beuger der Extremitäten beteiligt zu sein, sowie die Nackenmuskulatur, doch auch die Strecker sind offenbar befallen. Die Zuckungen häufig nach Art von Laufkrämpfen. Kornealreflex erloschen.

10 h. 00'. des folgenden Tages. Scheinbar etwas erholt. Keine Krämpfe mehr. Auch keine Zitterbewegungen, frisst und läuft umher.

5 h 00'. Sterbend. Vollkommene Lähmung. +.

Kaninchen No 5. Gewicht 2660 gr.

3 h. 32'. Erhält 8 c.c. einer 50 %-Lysollösung subkutan unter die Rückenhaut = 1,54 gr. pro kgr. Tier.

3 h. 40'. Spontane aufgeregte Bewegungen, nachdem es unmittelbar nach der Injektion wie ermattet dagelegen hat. Zitterbewegungen des Kopfes sind schon leicht angedeutet.

3 h. 44'. Läuft ungeschickt umher, setzt sich dann in eine Ecke, die vorderen Extremitäten weit von sich gestreckt.

3 h. 46'. Auch die Hinterextremitäten werden ausgestreckt, sodass das Tier vollkommen auf dem Bauch liegt.



3 h. 49'. Läuft aufgeschreckt von einer Ecke in die andere, dabei ungeschickte und auch unzweckmässige Bewegungen, wobei die Vorderpfoten immer nach vorn ausgleiten. Bald danach die 3 h. 46' beschriebene Stellung. Auf akustische Reize werden die Ohren heftig bewegt, ein normales Vergleichstier tut das nicht.

3 h. 50'. Läuft von Zeit ungeschickt umher, schleppende Sprünge. Darauf wieder die Bauchlage.

3 h. 52'. Aufgeschreckt sucht das Tier davonzulaufen, fällt aber bald auf die Seite. Auf schmerzhafte Reize Fluchtversuche, bricht aber im Sprunge zusammen, es werden Zitterbewegungen der Muskulatur des Nackens und der Hinterbeine sichtbar. Dieselben werden auf akustische Reize (Händeklatschen) und Berührung stärker. Kornealreflex vorhanden. Atmung beschleunigt, mühsam und doch nur oberflächlich.

4 h. 00'. Auf schmerzhafte Reize (Kneifen der Hinterbeine) Schreien, aber die Hinterbeine werden nicht angezogen. Dagegen sieht man nun allmählich deutlich heftige klonische Zuckungen der Extremitäten eintreten.

4 h. 03'. Die klonischen Zuckungen lassen nach, auf starkes Kneifen Fluchtversuche, wobei sich das Tier aus der Seitenlage aufrichtet, um bald wieder bei einem neuem Versuche, einem schmerzhaften Reize zu entgehen, in diese zurückzufallen.

4 h. 15'. Klonische Krämpfe nach Art von Laufkrämpfen, aber auch die Muskulatur des Nackens befallend, wieder stärker. Starkes Speicheln. Pupillen klein. reagieren. Kornealreflex erhalten. Zähneknirschen. Auffallend die Spreizhaltung der Zehen der hinteren Extremitäten.

5 h. 19'. Starke klonische Krämpfe, sonst dasselbe.

6 h. 03'. Klonische Krämpfe lassen sehr nach, das Tier hat sich aufgerichtet und nimmt eine normale Stellung ein, wenn auch scheinbar noch ermattet. Kurze Zeit darauf läuft er wieder im Zimmer umher und ist anscheinend wieder erholt.

7 h. 18'. Liegt auf der Seite, klonische Krämpfe, sehr oberflächliche Atmung. Am nächsten Tage tot im Käfig.

Autopsie :

ABDOMEN : Oberhalb der linken Nieren Bauchfell in weiter Ausdehnung gerötet mit hellroten Flecken; daneben kleine bräunliche Flecken, als ob Schunpftabak verstreut wäre (Hämatin). Dieser Stelle gegenüber zeigt der *Magen* an der grossen Kurvatur zwei rundliche Löcher von ungefähr 3 mm. Durchmesser, deren Ränder stark gerötet und geschwollen sind. Die Magenwandung hier leicht zerreisslich. Durch die Perforationsöffnungen ist Mageninhalt in die Bauchhöhle ausgetreten.

Nieren. Oberfläche mit rötlich-braunen und auch blasseren Partien. Auf dem Durchschnitt stark gerötet, Zeichnung deutlich, Zwischenzone dunkelrot, Mark zeigt etwas verwischte Zeichnung, leicht rosa verfärbt. Im Urin Eiweiss.

Leber von weicher Konsistenz, starker Blutgehalt; linker Lappen gegenüber dem Magen schmutzig grau-grün verfärbt.

THORAX : *Lungen*, in beiden Unterlappen dunkelrote luftleere Bezirke.

Herz : o. B.



DIAGNOSE : Perforatio ventriculi, Peritonitis acuta, Nephritis parenchymatosa acuta, Pneumonia lobularis.

Mikroskopische Untersuchung der Organe,
in Sublimat fixiert, Paraffineinbettung, Färbung : Hämatoxylin-Eosin.

LUNGE : Blutgefässe strotzend gefüllt, besonders die Kapillaren; auch ausserhalb der Gefässe Blut mit deutlich erhaltenen Blutkörperchen. Leukozyten in grösserer Zahl nur in der Nähe der grösseren Gefässe. Alveolenlumen verkleinert, wie zusammengepresst durch den Blutreichtum der Gefässe und die Blutansammlung ausserhalb derselben.

LEBER : Stark gefüllte Blut- und Gallenkapillaren, Zellen um die V. centralis gut erhalten, in der Peripherie dagegen blasig mit schlecht färbbarem Kerne. Hier auch Blutaustritte in das Gewebe.

NIEREN : Blutgefässe stark gefüllt, Blutansammlungen auch ausserhalb der Gefässe in der Rinde. Nur bei wenigen Zellen der Tubuli contorti Zellgrenzen und Kerne deutlich, zum Teil sind letztere überhaupt nicht gefärbt. Im Lumen der Tubuli Detritusmassen. In den Canaliculi uriniferi deutliche Zylinder. Glomeruli und BOWMAN'sche Kapsel o. B.

MAGEN : Drüsen der Schleimhaut nicht mehr erkennbar, Kerne blasig, kaum angedeutet. Muskularis und Submukosa wohl erhalten. (Stück aus der Nähe der Perforation.)

DIAGNOSE : Pneumonia lobularis hypostatica. Nephritis parenchymatosa acuta. Hyperæmia et degeneratio parenchymatosa hepatis.

KANINCHEN No 10, 1700 gr.

4 h. 41'. Erhält mittelst Schlundsonde 8,5 c c. einer 50 % Lysollösung = 2,56 gr. Lysol pro kgr.

4 h. 44'. Plötzlich Zittern des Kopfes, dann des ganzen Körpers, noch einige unkoordinierte Bewegungen, fällt auf die Seite, schreit und zeigt heftige klonische Krämpfe besonders der Hinterbeine, des Kopfes und Nackens, welche sich auf die Zitterbewegungen aufsetzen. Daneben Andeutung von Trismus. (Zähneknirschen.)

4 h. 46'. Kornealreflex nicht mehr auslösbar. Muskulatur *hypotonisch.*

5 h. 03'. Bisher heftige Krämpfe, nehmen nunmehr an Intensität stark ab. Atmung steht. Noch einige Muskelzuckungen. Tod.

KANINCHEN, 1890 gr.

Tracheotomie ; in die Trachea eine Metallkanüle eingeführt, die mit zwei Ventilen verbunden ist ; diese Ventile scheiden in bekannter Weise Ausatmungs- und Einatmungsluft. Die Ausatmung wird quantitativ mit Hülfe einer ELSTER'schen Gasuhr gemessen (1).

Linke Karotis mit einem BÖHM'schen Quecksilbermanometer in Verbindung, das seine Bewegungen auf ein Kymographion aufschreibt.

Oesophagotomie, Einführung einer dünnen Schlundsonde in den Magen durch die Oeffnung der Speiseröhre.

---

(1) Der Stand der Gasuhr wurde jede Minute abgelesen, ebenso die Zahl der Atemzüge gezählt. Aus Raummangel sind hier nur die charakteristischen Zahlen angeführt.



Zeit	Atemvolumen in c.c.	Atemfrequenz in der Minute	Volumen des einzelnen Atemzugs in c.c.	Blutdruck in mm. Hg. Maximal	Blutdruck in mm. Hg. Minimal	Anzahl der Herzkontraktion in 6''	Bemerkungen
5h. 31'-40'	375	49-50 im Durchschnitt	7,6-7,7 im Durchschnitt	116-118	106-108	26-27	
5 h. 41'	450	104	4,32				
5 h. 42'	550	96	5,73	128	116	29	Lysol. pur. 10 c.c. in den Magen.
5 h. 43'	750	104	7,21				
5 h. 44'	750	112	6,69	146	140	30	Konvulsionen beginnen.
5 h. 45'	600	104	5,77	130	124	27	Kornealreflex vorhanden.
5 h. 46'	500	84	5,95	114	111	30	
5 h. 47'	550	96	5,73				
5 h. 48'	450	96	4,68	104	100	29	
5 h. 49'	500	88	5,68				
5 h. 50'	450	88	5,11				
5 h. 51'	500	88	5,68				
5 h. 52'	500	88	5,68				
5 h. 53'	450	80	5,62	96	90	29	Vasomot. Zentrum auf taktile Reize kaum erregbar.
5 h. 56'	450	92	4,89	92	90	30	Kornealreflex erloschen.
				110	102	30	Kompression der Bauchaorta.
5 h. 59'	400	80	5,00	90	86	30	
6 h. 15'	300	72	4,16	76	72	29	
6 h. 31'	250	72	3,47	76	72	29	
6 h. 35'	200	72	2,50	72	70	27	
6 h. 36'	250	72	3,47	92	82	27	Aortenkompression.
				66	62	27	
6 h. 39'	250	64	3,90	68	63	27	
6 h. 42'	350	72	4,48	62	58	26	
6 h. 43'	400	72	5,41				
6 h. 44'	250	72	3,47				
6 h. 45'	200	72	2,50				
6 h. 46'	150	72	2,08				
6 h. 47'	250	72	3,68	56	52	27	
6 h. 55'	250	64	3,90	50	46	26	
7 h. 01'	150	64	2,34	44	40	23	
7 h. 04'	200	64	2,50	36	32	26	
7 h. 09'	50	64	0,78	34	32	—	
7 h. 10'	50	64	0,78				
7 h. 11'	50	64	0,78				
7 h. 12'	—	—	—	16	16	—	
7 h. 24'	Herz steht still.			0	0	—	

Literatur.

1. KAYSER, P. : *Die Lysolvergiftung*. Inaugural-Dissertation, Berlin, 1903.
2. HABERDA : *Ueber Vergiftung durch Lysol.* Wiener klinische Wochenschrift, 1895, No 16—17.
3. CRÄMER, H. : *Lysolvergiftung bei Uterusausspülung*. Centralbl. f. Gynäkologie, 1888, No 39.
4. LINCK : In O. Lubarsch. Arbeiten aus der path.-anatom. Abteilung des Kgl. hygien. Institutes zu Posen. 1901, Wiesbaden zit. nach Fries.
5. BURGL, G. : *Zwei Fälle von tödtlicher innerer Lysolvergiftung mit Betrachtungen über Lysolwirkung,* Münch. med. Wochenschrift, 1901, No 39.
6. HAMMER, FR. : *Lysolvergiftung*. Münch. med. Wochenschrift, 1903, No 21.
7. LIEPELT, K. : *Vier Fälle von innerer Lysolvergiftung.* Berliner klin. Wochenschrift, 1903, No 25.
8. SCHWARZ. N. : *Ein Fall von Lysolvergiftung*. Prager med. Wochenschrift, 1903, No 27.
9. GRÜNEBAUM : *Fall von Lysolvergiftung während einer Geburt.* Fränk. Gesellsch. f. Geb. und Frauenheilkunde. Bamberg, 2 Juli 1904. Offiz. Protokoll in d. Münch. med. Wochenschrift, 1904, No 34.
10. THOMSON, E. : *Exanthem nach Lysolvergiftung*. Therap. Monatshefte, 1904, Aug., S. 432.
11. FRIES, FR. : *Beitrag zur Kasuistik der Lysolvergiftung.* Münch. med. Wochenschrift, 1904, No 16.
12. LANGE, A. : *Lysolvergiftung,* Therap. der Gegenwart, 1904, Heft. 7.
13. MAASS : *Experimentelle Untersuchungen zur Kenntniss der Wirkungen des Lysols in physiologischer und pathologisch-anatomischer Beziehung*. Deutsches Archiv für klinische Medicin, 1894, Bd. 52, S. 435.
14. NAGELSCHMIDT, FR. : *Karbolsäure, Lysol, Lysoform*. Therap. Monatshefte, 1903, Febr.
15. DAHMEN : zitiert nach SCHÜRMAYER. *Ueber Kresole, deren Wirkung und Nachweis im Organismus.* Deut. Arch. f. klin. Med., 1895, Bd. 54, S. 71.
16. SCHÜRMAYER, B. : s. No 15, DAHMEN
18. MEILI, W. : Dissertation, Bern, 1891.
18. TOLLENS, K. : *Ueber die Wirkung der Cresole und des Liquor Cresoli saponatus im Vergleich zur Carbolsäure.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1905, Bd. 52, S. 220.
19. FILEHNE W. : *Ueber die Durchgängigkeit der menschlichen Epidermis für feste und flüssige Stoffe*. Berl. klin. Wochenschrift, 1898, No 3.
20. CHASSEVANT A. et GARNIER M. : *Rapports entre la constitution chimique des corps et leur toxicité dans la série aromatique (benzène et ses dérivés)*. Arch. int. de Pharmacod. et de Thérap., 1905, vol. XIV, p. 93.
21. MÜLLER G. J. C. : Aerztlicher Praktiker 1 und 2, zitiert nach HAMMER (7) s. o.
22. PETERS H. : *Ueber Jodipin-Resorption.* Arch. int. de Pharm et de Thérap., 1905, Vol. XV, p. 189.
23. MUNK I. : *Ueber die Wirkungen der Fettsäuren und Seifen im Thierkörper*. Centralblatt für die med. Wissensch., 1889, S. 514.
24. HAMILTON : Zitiert nach KUNKEL. Toxikologie, s. folgende Nummer 25.
25. KUNKEL A. J. Handbuch der Toxikologie. Jena, 1899.
26. HUPPERT H. : Neubauer und Vogel, *Anleitung zur qualitativen und quantitativen Analyse des Harns*. Wiesbaden, 1898.



27. ROST, E. : *Zur Kenntnis der Ausscheidung der Borsäure.* Arch. int. de Pharmacod. et de Thérap., 1905, vol. XV, p. 291.

28. ANTEN, H. : *Ueber den Verlauf der Ausscheidung des Jodkaliums im menschlichen Harn.* Arch. f. exp. Path. und Pharmak., 1902, Bd. 48, S. 331.

29. JENNY H. : *Ueber die Beeinflussung der Jodkaliumausscheidung durch Diuretica nebst Untersuchungen über die Ausscheidung bei Nephritikern.* Diss., Bern, 1904.

30. HUSEMANN, TH. : in Pentzold-Stintzing. Handbuch der spec. Ther. innerer Krankheiten, II, 510.

31. TAUBER, S. : *Studien über Entgiftungstherapie. Die Wirkung der schwefelsauren und der schwefligsauren Salze sowie anderer Schwefelverbindungen bei Phenolvergiftung.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1895, Bd. 36, p. 197.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn.

Zur Pharmakologie der Jodverbindungen

VON

Dr P. SCHÜRHOFF
Assistent des Instituts.

Die seit Anfang des vorigen Jahrhunderts bekannten Wirkungen der Jodide riefen oft das Verlangen hervor, etwas über das Zustandekommen dieser Wirkungen zu wissen. Eine einfache Salzwirkung lässt sich nicht annehmen, dafür sind jene Wirkungen oft zu spezifisch und die wirksamen Verdünnungen der Jodide im Körper zu bedeutend.

Wenn ein Mensch an syphilitischen Knochenschmerzen leidet und er sie nach Aufnahme von einigen Gramm Jodkalium los wird, so ist mit den früheren Deutungen der Jodkaliumwirkungen nichts verständlich gemacht, wohl aber damit, wenn es gelingt, jene Zerlegung des festgefügten Salzes als *möglich* zu beweisen. Wie das Chinin im Malariafieber, so hat das Jodkalium die *Ursache* jener nächtlichen Knochenschmerzen gelähmt und damit ihre Folgen. Das Jodkalium würde da zum innern Desinfiziens, gerade wie das Chinin — unzerlegt — heute als solches anerkannt ist.

Erst die Abhandlung von C. Binz (1) aus dem Jahre 1875 brachte die Möglichkeit einer Erklärung. Er zeigte, dass neutrales Protoplasma mit

(1) C. Binz : *Die Zerlegung des Jodkaliums im Organismus*. Virch. Arch., Bd, 62, S. 124; Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., 1894, Bd. 34, S. 185.

reiner Kohlensäure im stande ist, Jodkalium zu zerlegen und Jod daraus frei zu machen; später fügte er den Nachweis hinzu, dass das in den Flüssigkeiten des Körpers unlösliche Jodoform Jod abspaltet, sobald es sich in Fett gelöst hat(1).

Von beiden Tatsachen habe auch ich mich überzeugt. Für Jodoform machte ich den Versuch so :

I. Ein Kölbchen, das eine Anreibung von 5,0 gr. Jodoform mit 50,0 gr. Süssmandelöl enthielt, wurde im Wasserbade bei 37° gehalten. In dem Hals des Kölbchens hing ein Streifen feuchtes Kleisterpapier herab. Nach einiger Zeit, meistens nach 25—30 Minuten, trat eine Violettfärbung dieses Streifens ein. Diese Färbung wurde nach dem Abkühlen deutlicher, da die Jodstärke bekanntlich in der Wärme farblos ist.

II. Bedeutend schneller war die Abspaltung des Jods aus dem Jodoform zu sehen, wenn mit Luft vermischte *Kohlensäure* in die Jodoformöllösung eingeleitet wurde. Schon nach 2—5 Minuten war eine deutliche Reaktion zu erkennen.

In derselbem Weise verlief der Versuch, wenn statt Kohlensäure *Luft* oder *Wasserstoff* eingeleitet wurde. Es lässt sich hieraus wohl der Schluss ziehen, dass wir es bei der Verstärkung der Reaktion durch Einleiten der genannten Gase nur mit einer mechanischen Wirkung zu tun haben, indem nämlich die Joddämpfe, die infolge ihrer Schwere dicht über der Jodoformöllösung lagern, in die Höhe getrieben werden und so besser an das Stärkekleisterpapier gelangen. Ferner trägt das Einleiten indifferenter Gase noch dadurch wesentlich zum bessern Hervortreten der Reaktion bei, dass die gebildete Jodstärke abgekühlt wird, und ihre blaue Farbe dadurch stärker hervortritt.

Einige Stunden später zeigte sich bei Versuch I sowohl wie bei II die obere Schicht des Jodoformöls stark gebräunt.

III. Den Protoplasmaversuch stellte ich in folgender Weise an :

Die Epidermis und die ihr anhängenden Teile von Kartoffelknollen wurden im Mörser unter Zusatz von Wasser zerrieben. Diese Flüssigkeit wurde einer Jodkaliumlösung 0,5 : 100,0 zugefügt und nach Versetzen mit Stärkelösung wurde Kohlensäure eingeleitet. Schon nach 5 Minuten nahm die Lösung eine rötliche Farbe an. Bei längerem Einleiten wurde die Färbung blauviolett. Nachdem die Flüssigkeit die Nacht hindurch ruhig gestanden hatte, war das obere Drittel der ganzen Flüssigkeit kobaltblau gefärbt, während sich am Boden die Stärke violett abgesetzt

(1) C. Binz : Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 8, S. 309 und Bd. 13, S. 113.

hatte. Setzt man Salzsäure zu, statt Kohlensäure einzuleiten, so tritt die Jodausscheidung sofort ein (1).

Um das Verhalten der Jodverbindungen im Organismus zu untersuchen, ist das Jodkalium wenig geeignet, da das Jod aller Jodverbindungen im Harn als Jodid ausgeschieden wird und folglich eine etwa stattfindende intermediäre Zerlegung schwer nachzuweisen wäre.

Desto besser eignet sich für diesen Zweck das Jodoform :

IV. Einem Kaninchen von 2400 gr. wurden 0,3 gr. Jodoform mit etwas Wasser aufgeschwemmt im den Magen gebracht. Der Harn, der nach einigen Stunden ausgedrückt wurde, enthielt reichlich Jod und zwar nur als Jodid. Der Nachweis wurde in der Weise geführt, dass dem Harn nach Zusatz von Stärkekleister und Ansäuern einige Tropfen Bromwasser zugefügt wurden.

Jodsaure Salze im Harn aufzufinden, gelang mir nicht.

Bei normalem sauer reagierenden menschlichen Harn ist die Anwesenheit von Jodaten bei Gegenwart von Jodiden naturgemäss ausgeschlossen, da eine Umsetzung nach folgender Formel stattfinden müsste :

$$HIO_3 + 5HI = 3H_2O + 3I_2.$$

Man kann sich leicht hiervon überzeugen, indem man einer Lösung von jodsaurem Kalium und saurem Natriumphosphat einige Tropfen Jodkaliumlösung zusetzt; *es findet sofort Jodausscheidung statt.*

Auch im alkalischen Kaninchenharn war kein jodsaures Salz nach Darreichung der verschiedensten Jodpräparate zu finden.

Wie aus obigem hervorgeht, würde sonst durch Zusatz einer Säure (z. B. HCl.) Jodausscheidung stattgefunden haben.

Bei der Zersetzung des Jodoforms im Körper, bezüglich in einer Fettlösung, bleibt weiterhin die Frage offen : Was wird bei dieser Trennung des Jods von dem Kohlenwasserstoff aus diesem selbst? Wird er zu *Azetylen,* wie einige vermutet haben, oder verbrennt er zu Kohlensäure und Wasser?

Diese Frage wurde schon im Jahre 1882 (2) von Binz berührt. Dieser Autor machte damals folgende Ausführungen : Die Notwendigkeit der Anwesenheit von Sauerstoff, um das Molekül CHI_3 zu sprengen, weist

(1) Von ungeschickten Händen wurde dieser Versuch nachgemacht und nicht bestätigt. Eine Bestätigung siehe unter vielen anderen dieses Archiv, Henrijean und Corin, II, 361, 1896.

(2) C. Binz : *Ueber das Verhalten der Auswanderung farbloser Blutzellen zum Jodoform.* Virch. Arch., 1882, Bd. 89, S. 389.



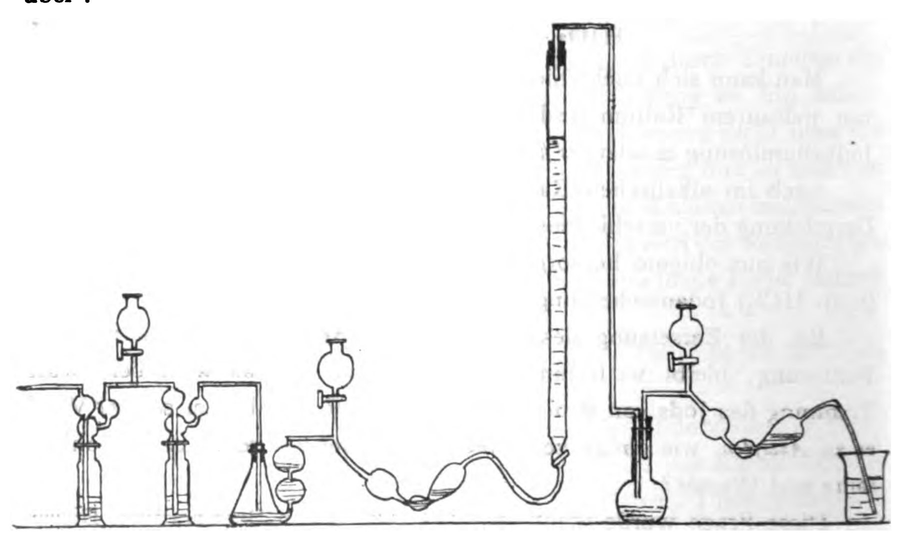
darauf hin, dass die geringe Menge des vorhandenen Kohlenstoffs und Wasserstoffs oxydiert wird, *etwa nach der Formel :*

$$2\,CH + 5O = 2\,CO_2 + H_2O.$$

Etwas positives über den Verbleib der Kohlenstoff- und Wasserstoffatome aus dem Jodoform liess sich aus der einschlägigen Literatur nicht ermitteln. E. SCHMIDT(1) z. B. schreibt nur : « Das Jodoform ist im allgemeinen leichter zersetzbar, als das Chloroform. Schon im Lichte erleidet es im trockenen und im feuchten Zustande eine Zersetzung. »

Um die BINZ'sche Vermutung über die Oxydation des Jodoforms auf dem Wege des Experiments zu prüfen, benutzte ich folgenden Apparat. Bemerken will ich vorher noch, dass ich mich auf den Nachweis des Kohlendioxyds beschränkt habe, da das entstehende Wasser zu gering ist, um mit Sicherheit nachgewiesen werden zu können. Bekanntlich hielt man ja auch wegen des geringen Prozentgehaltes an Wasserstoff das Jodoform lange Zeit für Jodkohlenstoff.

V. Ich gehe also zur Beschreibung des von mir benutzten Apparates(2) über :



Ein Luftstrom durchstrich zuerst eine Waschflasche, die mit Kalilauge beschickt war, dann kam er durch eine andere Waschflasche, die Barytwasser enthielt, dann durch eine Vorlage nach FRESENIUS, wie solche zum Auffangen von Ammoniak benutzt werden, und endlich durch eine gewöhnlich ebenfalls zur Ammoniakbestimmung dienende Vorlage nach

(1) E. SCHMIDT : Lehrbuch der pharmaz. Chemie, 1901, II, 1. Teil.

(2) s. Abbildung.

WILL-VARRENTRAPP. Auch diese *beiden* Vorlagen enthielten *Barytwasser*. Der Luftstrom nahm seinen Weg dann durch eine Anreibung von Jodoform in Mandelöl (1 : 10), die sich in einer Glasröhre von 1 cm. Durchmesser und 75 cm. Höhe befand. Der Luftstrom wurde so reguliert, dass fortwährend kleine Bläschen in dem Oel emporstiegen. Mithinübergerissenes Jodoformöl wurde in einem Kölbchen aufgefangen, und schliesslich passierte der Luftstrom noch eine zweite Vorlage nach WILL-VARRENTRAPP, die gleichfalls Barytwasser enthielt. Den Abschluss des Apparates bildete ein Becherglas, das ammoniakalische Silbernitratlösung enthielt.

Vor dem Einfüllen des Barytwassers wurde der Apparat ganz mit Wasserstoff gefüllt, so dass sich keine Kohlensäure darin befand. Durch eingeschaltete Scheidetrichter wurde die Füllung der Vorlagen bewerkstelligt. Im zerstreuten Tageslicht bei einer Temperatur von 20—25° wurde der Luftstrom während eines ganzen Tages ununterbrochen durch den Apparat geschickt.

Während in der Vorlage nach WILL-VARRENTRAPP, die unmittelbar *vor* dem Jodoformöl eingeschaltet war, das Barytwasser *klar* blieb, liess nach Verlauf mehrerer Stunden *die Vorlage hinter dem Jodoformöl eine starke Trübung des Barytwassers erkennen.*

Der Vorgang der Zersetzung des Jodoforms würde sich also wohl durch die folgende von BINZ angegebene Formel ausdrücken lassen :

$$2CHI_3 + 5O = 6I + 2CO_2 + H_2O.$$

Durch Zersetzung von 392 gr. Jodoform würden 196 gr. Baryumkarbonat aus dem Barytwasser niedergeschlagen werden, d. h. der Niederschlag von Baryumkarbonat würde gleich der Hälfte des zersetzten Jodoforms sein.

Dass eine Zersetzung des Jodoforms stattgefunden hatte, liess sich auch noch an der Farbe des Oels erkennen, denn während die Jodoformöllösung ein zitronengelbes Aussehen besass, *hatten die durch den Luftstrom mit hinübergerissenen Teil des Jodoformöls, zuerst in den oberen Schichten, eine orange-braune Farbe angenommen.*

Es liesse sich hier der Einwand erheben, dass der weisse Niederschlag aus Baryumjodat bestehe. Baryumjodat entsteht nämlich aus Jod und Barytwasser neben Baryumjodid, und ist schwer wasserlöslich (1 : 3333) (1).

Gegen diesen Einwand spricht jedoch, dass keine Joddämpfe bemerkt wurden; und da bekantlich nur der sechste Teil des Jods bei dieser Reaktion zu Jodat wird, wäre eine ziemliche Menge Jod nötig gewesen;

(1) DAMMER : Handb. d. anorgan. Chemie, II, 2, p. 367.

und dass ferner das Jod bei der Versuchstemperatur (20°) nicht in dem Grade flüchtig ist, sondern sich als fester Körper an den Glasröhren hätte absetzen müssen, was aber nicht der Fall war.

Die ammoniakalische Silbernitratlösung war unverändert geblieben, ein Zeichen, dass sich kein Azetylen gebildet hatte.

Durch diesen Versuch wird also die von C. BINZ schon im Jahre 1882 ausgesprochene Auffassung von der Jodoformzersetzung vollauf bestätigt.

Die Zersetzung der *Jodsalze* wird in neuerer Zeit durch HEFFTER(1) ebenfalls auf Oxydationsvorgänge zurückgeführt. Es gelang diesem Autor, die wirksame jodabspaltende Substanz älterem Schweinefett durch Wasser zu entziehen.

Bei seinen ferneren Untersuchungen stellte sich heraus, dass die Jodabspaltung durch Wasserstoffsuperoxyd veranlasst wurde; begünstigt wurde diese Abspaltung durch das Vorhandensein geringer Mengen freier Fettsäuren.

Dass die Fettsäuren selbst nicht jodabspaltend wirken, hat HEFFTER ebendort gleichfalls nachgewiesen.

Auf eine ähnliche Zersetzung der Jodverbindungen im Organismus wird die Pharmakodynamik dieser Präparate zurückgeführt.

Die Spaltung der Jodsalze im Organismus wird recht augenscheinlich, wenn man dazu übergeht unlösliche *Metalljodide* zu verwenden.

VI. Bei Versuchen im hiesigen Institut, die zum Teil schon von meinem Vorgänger BERTRAM begonnen waren, konnte nach Darreichung von 2—4,5 gr. Jodsilber das Jod als gelöstes Jodid noch am selbem Tage in reichlicher Menge im Harn nachgewiesen werden, ebenso war Jod in den folgenden Tagen leicht in beträchtlicher Menge im Harn festzustellen. Der Nachweis des *Silbers* fiel dagegen in dieser Zeit im Harn negativ aus. Im Kot konnte einigemale unverändertes Jodsilber nachgewiesen werden. Auf Silber wurde nach folgender Methode geprüft.

Eine bestimmte Menge Harn wurde eingedampft, der Rückstand mit rauchender Salpetersäure behandelt und das zur Trockne gebrachte Reaktionsprodukt nach Zusatz von Soda und Salpeter im Tiegel geglüht, bis alle organische Substanz verbrannt war, und die Schmelze eine weisse Farbe angenommen hatte. Der Tiegelinhalt wurde dann mit Salpetersäure aufgenommen, diese Lösung mit Wasser verdünnt und zu derselben einige Tropfen Salzsäure gesetzt. Etwa vorhanden gewesenes Silber wäre hierbei als weisser Niederschlag ausgefallen.

---

(1) A. HEFFTER : *Die Zerlegung des Jodkaliums durch Fette.* Schweizer Wochenschrift für Chemie und Pharm. 1904, N° 24.



Versuche mit Jodblei, die BERTRAM gleichfalls im hiesigen Institut anstellte, hatten dasselbe Ergebnis, dass nämlich das Jod als Jodid in reichlicher Menge im Harn auftrat, während Blei im Harn nicht nachzuweisen war.

Hieraus geht hervor, dass das Jodsilber oder Jodblei im Organismus eine Spaltung erfahren hat, indem das Jod im Harn an Natrium, Kalium, u. s. w. gebunden erscheint, während es in den Organismus als *Silber*jodid oder *Blei*jodid eingetreten war.

Die Spaltung von Jodiden im Organismus wird am besten, wie schon oben gesagt, durch *Metall*jodide bewiesen, denn die Jodide der Alkalien sind als solche im Harn wieder aufzufinden, und es lässt sich eine intermediäre Spaltung derselben im Organismus wohl kaum mit Sicherheit nachweisen.

VII. Jedenfalls war nach Gaben von Jodlithium sowohl Jod wie Lithium im Harn nachweisbar und zwar beide nur in diesem, nicht im Kot. Der Nachweis des Lithiums wurde spektroskopisch geführt, so dass die Abwesenheit von Lithium im Kot mit grösster Sicherheit festgestellt werden konnte.

Was endlich die Angaben über das Vorkommen *organischer* Jodverbindungen im Harn betrifft, so möchte ich darauf hinweisen, dass vorläufig kein zwingender Grund vorliegt, anzunehmen, dass diese im Körper selbst gebildet werden.

Daher war vor allem festzustellen, ob das Jod eines *zugesetzten* Jodalkalis quantitativ aus dem Harn in Freiheit gesetzt und bestimmt werden kann, oder ob ein Teil des bei dieser Bestimmung in Freiheit gesetzten Jods zu organischen Jodverbindungen umgewandelt wird, die alsdann in der Asche aufzufinden sein würden.

VIII. In der Tat gelang es nicht, das Jod einer bestimmten Menge Kaliumjodid direkt aus dem Harn wiederzugewinnen, sondern ein beträchtlicher Teil des Jods fand sich erst in der Asche wieder. Das Jod wurde folgendermassen in Freiheit gesetzt : Der Urin wurde stark angesäuert und dann mit Ferrichlorid im Ueberschusse versetzt, das Jod im Kohlensäurestrom in vorgelegte Jodkaliumlösung überdestilliert und dort mit Natriumthiosulfatlösung titriert.

Nachdem die Abspaltung von Jod aufgehört hatte, wurde der Urin auf dem Wasserbade auf ein kleines Volumen eingedampft und mit konzentrierter reiner Schwefelsäure aus einer Retorte in vorgelegte Kalilauge überdestilliert. Durch das Erhitzen mit Schwefelsäure werden die etwa vorhandenen organischen Jodverbindungen unter Freiwerden des



elementaren Jods zerstört, letzteres geht in die Kalilauge über, um hier jodwasserstoffsaures und jodsaures Salz zu bilden. Durch die Einwirkung der Schwefelsäure auf die organische Substanz des Harns haben sich nebenbei grosse Mengen von schwefliger Säure gebildet, die sich in der Vorlage zu schwefligsaurem Salz binden.

Das Destillat säuert man dann mit Schwefelsäure an, wobei sich Schwefligsäureanhydrid bildet, welches das jodsaure Salz zu jodwasserstoffsaurem Salz reduziert. Man destilliert dann die überschüssige schweflige Säure ab, bis vorgelegte Kaliumpermanganatlösung nicht mehr entfärbt wird. Das Jod des Iodkaliums wird jetzt genau wie vorher durch Ferrichlorid freigemacht, abdestilliert und gleichfalls mit Natriumthiosulfatlösung titriert.

Die Summe des durch diese beiden Methoden gewonnenen Jods gab annähernd genau die Menge des in dem zugesetzten Jodkalium vorhandenen Jods.

Hieraus folgt, dass, wenn sich auch ein Teil des Jods nicht nach den bei Jodiden verwendbaren Methoden nachweisen lässt, sondern sich anscheinend an organische Bestandteile des Harns gebunden findet, das Jod doch mit grösster Wahrscheinlichkeit im Harn *nur als Jodid* ausgeschieden wird. Das bestätigt also die Angaben Vitali's über die ich folgendes Referat finde(1):

Vitali weist nach, dass, nach Einnahme von Jodkalium im Harn organische Jodverbindungen vorhanden sind; doch findet Bildung dieser innerhalb des Organismus nicht statt, da auch bei direktem Zusatze von Jodkalium zu normalem Harn und noch mehr infolge von Konzentration des Harns nach Jodkaliumzusatz organische Jodverbindungen durch Einwirkung der infolge der Azidität des Harn freigewordenen Jodwasserstoffsäure auf organische Stoffe im Harn entstehen.

Jedenfalls ist das Vorhandensein organischer Jodverbindungen im Harn kein zwingender Beweis dafür, dass solche schon in den Nieren vorhanden waren.

Alles in allem sprechen auch meine Untersuchungen dafür, dass die in den Organismus eingeführten Jodverbindungen hier eine Veränderung durchmachen, wobei das Jod von einer Atomgruppe zur anderen übergeht und wesentliche Veränderungen dieser auslöst. Das würde die so schlagenden therapeutischen Erfolge bedingen.

(1) Virch. u. Hirsch Jahresber. für 1898, I, 360.



AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT HEIDELBERG.

Ueber die Blutdruckwirkung kleiner Alkoholgaben bei intravenöser Injektion

VON

Dr C. BACHEM.

Es ist bekanntlich eine strittige Frage, ob der Alkohol in kleinen Gaben eine günstige Wirkung auf den Kreislauf entfaltet. Besonders auf Grund klinischer Beobachtungen wird dem Mittel vielfach die Bedeutung eines Exzitans für das Herz zugeschrieben. Für diese Auffassung haben neuerdings Versuche einen Anhalt ergeben, die O. LOEB (1) im hiesigen Institute am überlebenden Warmblüterherzen anstellte. In sehr schwacher Konzentration dem durchgeleiteten Blute zugesetzt (0,13—0,3 °/₀) rief der Alkohol in einzelnen Fällen eine deutliche, wenn auch geringe Verstärkung der Herztätigkeit hervor. Die Erscheinung war aber nicht konstant, und die erregende Wirkung — wenigstens am normalen Herzen — war nicht so bedeutend, dass die vielfach behaupteten günstigen Wirkungen des Alkohols bei Kreislaufschwäche mit Sicherheit und ausschliesslich auf eine solche Herzwirkung zurückgeführt werden konnten. Frühere Untersucher (N. MARTIN (2), BOCK (3) sowie neuerdings KOCHMANN (4) haben überhaupt nur lähmende Wirkungen des Alkohols am isolierten Warmblüterherzen beobachteten können. Es ergibt sich somit die Frage, welche

(1) O. LOEB : Arch. für experim. Pathol. und Pharmakol. Bd. 51, S. 459, 1905.

(2) N. MARTIN : Studies from the Biological Laboratory of the John Hopkins University, 1883.

(3) JOH. BOCK : Arch. für. experim. Pathol. und Pharmakol. Bd. 51, S. 158.

(4) M. KOCHMANN : Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie. Bd. 13, S. 329, 1904.

Faktoren *neben* der Herzwirkung noch für die Veränderungen des Kreislaufs nach kleinen Alkoholmengen in Betracht kommen können. In erster Linie ist dabei an eine direkte oder reflektorische Beeinflussung der Vasomotorenzentren zu denken.

Falls kleine Alkoholgaben nach ihrer Resorption eine günstige Wirkung auf die Herztätigkeit oder den Tonus wichtiger Gefässgebiete ausüben, müsste sich eine durch diese Einflüsse bedingte *Blutdrucksteigerung* am deutlichsten bei vorsichtiger intravenöser Injektion demonstrieren lassen. Denn bei der Einführung auf anderem Wege beherrscht man die Resorptionsbedingungen nicht genügend, um einerseits der Aufnahme wirksamer Mengen in der Zeiteinheit sicher zu sein, und andererseits die sichergestellte lähmende Wirkung grösserer Gaben vermeiden zu können. Dazu kommt aber noch, dass der Alkohol am Orte seiner Applikation im Magen oder im subkutanen Zellgewebe einen Reiz auf die sensiblen Nervenendigungen ausüben kann, dessen reflektorische Wirkungen auf den Kreislauf sich nicht übersehen lassen.

Wir werden sehen, dass sich selbst bei der intravenösen Injektion derartige reflektorische Wirkungen von den sensiblen Elementen der Gefässe aus einmischen können : bei anderen Aufnahmewegen spielen diese Reflexe nach allgemeiner Annahme eine noch grössere Rolle.

Aus den angeführten Gründen haben wir den Alkohol unseren Versuchstieren — Kaninchen, die durch Urethannarkose für den Blutdruckversuch immobilisiert waren — intravenös beigebracht. Inwieweit sich die bei der intravenösen Zufuhr gewonnenen Resultate auf die Verhältnisse bei der allmählichen Aufnahme des per os gereichten Alkohols übertragen lassen, bedarf dann freilich noch weiterer Erörterung.

Untersuchungen über die Blutdruckwirkung des Alkohols bei intravenöser Einführung sind nicht allzu zahlreich. Zimmerberg (1), der unter Schmiedeberg's Leitung zuerst das Absinken des Drucks nach *grossen* Alkoholgaben feststellte, sah bei intravenöser Einführung von 11—20 c.c. 30 % Alkohols in Einzelgaben zu 5 c c. an Katzen keinerlei Blutdrucksteigerung der allmählich eintretenden Druckabnahme vorangehen. Eine geringe und rasch vorübergehende Steigerung beobachtete hingegen Hascovec(2) an Hunden, die 5 c.c. 10 % und 25 %-igen Alkohols in die Vene erhielten; dieselbe betrug in den angeführten Versuchen meist nur 6—8 mm. Hg., in einem Falle bis 20 mm., und dauerte nur etwa 1 Minute

(1) Zimmerberg : Inaug. Dissertation, Dorpat, 1867.

(2) Haskovec : Archives de Médecine expérimentale. Bd. 4, S. 539, 1901.



an. Aehnliche Resultate erhielt neuerdings KOCHMANN(1) mit 20 %-igem Alkohol an Kaninchen.

« Schon bei Dosen von 3 und 5 c.c. trat bei langsamer Injektion gewöhnlich folgendes Verhalten des Blutdrucks in die Erscheinung. Wenige Sekunden nach Beginn der Injektion geht der Druck um ein weniges in die Höhe, wobei die Atemschwankungen des Blutdrucks kleiner werden; gegen Ende der Injektion verlieren sich diese dann, der Aortendruck zeigt eine recht beträchtliche Senkung (um ungefähr 12 %) und gleichzeitig nimmt auch die Pulszahl um ca. 10 % ab. Bald aber steigt der Druck wieder an; die Pulszahl erreicht von Neuem ihre frühere Höhe, und die Atemschwankungen des Blutdrucks sind nunmehr wieder deutlich ausgedrückt. Der Aortendruck indessen hat nicht nur seine frühere Höhe zurückgewonnen, sondern er hat sogar das ehemalige Niveau um durchschnittlich 8 % überschritten. Diese Drucksteigerung hält etwa 3—5 Minuten an. »

Der Durchschnittswert der Blutdrucksteigerung betrug demnach bei KOCHMANN etwa 8—10 mm. Hg. (8 % des Normaldrucks). In einem der Arbeit KOCHMANN's beigegebenem Versuchsbeispiel stiegt der Karotisdruck z. B. nach zwei Injektionen von je 5 c c. 20 %-igen Alkohols um 10 und um 14 mm. Hg. Die Werte der in den Versuchen von HASKOVEC und KOCHMANN erreichten Steigerungen sind demnach so geringe, dass nur der oft wiederholte und unter allen Kautelen eintretende Erfolg die Beobachtung sicherstellen kann. Schon aus diesem Grunde erschien eine Nachprüfung des Befundes wünschenswert.

In 15 Versuchen, die ich an urethanisierten Kaninchen ohne Störung durch Bewegungen der Tiere oder spontane Druckschwankungen anstellte, erhielt ich analoge Resultate wie KOCHMANN. Injiziert wurden Einzelgaben von 0,2—1,0 Alkohol absolutus in verschieden verdünnten Lösungen. Es wurden einerseits verdünntere Lösungen angewandt z. B. 20 c.c. 5 % Alkohol, um die direkt reizende Wirkung des Gifts auf die Gefässwände möglichst gering zu gestalten; andererseits wurden die gleichen Gaben auch in konzentrierterer Lösung, meist 5 c.c. 20 % Alkohols, seltener 25 %-ige oder noch konzentriertere Lösungen benützt, um mit einem geringen Volum injizierter Flüssigkeit auszukommen. Nach Ablauf der Druckänderung wurde, wenn der Drück wieder genügende Konstanz zeigte, die Injektion wiederholt und so in einem Versuche mehrfache Einzelgaben eingeführt. Zur Kontrolle wurde dazwischen fast in allen

(1) KOCHMANN : a. a. O., S. 357.



Versuchen mit gleicher Geschwindigkeit auch physiologische Kochsalzlösung in gleicher oder grösserer Menge in die Vene eingeführt. Während die Kochsalzlösung keine Aenderung des Blutdrucks hervorrief, oder höchstens Steigerungen um 1—2 mm. Hg. zur Folge hatte — nur in einem Versuch (N° 4) betrug dieselbe nach Injektion von 20 c.c. NaCl 6 mm. Hg., — trat nach Alkohol eine Drucksteigerung ein, die freilich nach Dauer und Höhe stark variierte. Fast immer ging der Steigerung eine mehr oder weniger ausgesprochene Drucksenkung während der Injektion voraus. Bei konzentrierterer Lösung war dieselbe bedeutender. Dann erhob sich der Karotisdruck über die Norm, und blieb meist 2—3 Minuten lang gesteigert, seltener dauerte die Drucksteigerung noch länger an, manchmal war sie auch flüchtiger. Die Werte der erreichten Mitteldrucke sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich, meist bewegen sich die Drucksteigerungen zwischen 10 und 20 mm. Hg.; in Versuch 15 wurden durch eine Reihe von Injektionen noch höhere Werte erreicht. Nur ganz wenige Einzelinjektionen lassen eine Steigerung des Blutdrucks vollständig vermissen (5 unter 47 Injektionen).

Ich gebe im folgenden ein Versuchsbeispiel und verweise im übrigen auf die Tabelle, welche alle wichtigeren Daten für die Versuchsreihe enthält.

Versuch 8.

Kaninchen, 1800 gr., erhält 1/2 Stunde vor dem Versuche 1 gr. pro kgr. Urethan per os; Injektionskanüle in die Jugularis, Blutdruck von der Karotis; dann wird gewartet, bis der Blutdruck während 5 Min. konstant (106 mm.) bleibt. Darauf werden um 11 h. 25′ 5 c.c. 20 %-igen Alkohol in 20″ in die Jugularis injiziert. Noch während der Injektion erfolgt eine Blutdrucksenkung auf 100 mm., der aber dann eine Steigerung bis 124 mm. folgt, die etwa 2 Min. anhält. Der Puls betrug vor der Injektion 246 in der Min., nach der Injektion 240.

11 h. 40′. Zweite Injektion von 5 c.c. 20 %-igen Alkohol, innerhalb 1/2 Min. Der Blutdruck steigt von 110 mm. (nach einer Senkung auf 105 mm.) auf 124 mm. Puls vorher 264, nachher 228 in der Min.

11 h. 45′. Dritte Injektion von 5 c.c. 20 %-igen Alkohol. Der Blutdruck steigt von von 106 auf 122 mm. Puls vorher und nachher 240 in der Min.

11 h. 52′. Injektion von 5 c.c. 0,9 % NaCl-Lösung. Blutdruck vorher und nachher unverändert 116 mm.

11 h. 58′. Vierte Injektion von 5 c.c. 20 %-igem Alkohol. Der Blutdruck steigt von 104 auf 130 mm. und hält sich etwa 2 Min. auf dieser Höhe. Puls vorher 252, nachher 240 in der Min.

12 h. Eine Injektion von 10 c.c. NaCl-Lösung hat keinen Einfluss auf den Blutdruck, vor- und nachher 132 mm.

12 h. 05′. Fünfte Alkoholinjektion (5 c.c. 20 %) hat auf den Blutdruck (125 mm.) keinen Einfluss.

12 h. 10′. Injektion von 10 c.c. 0,9 % NaCl. Blutdruck vorher 125, nachher 124 mm.



TABELLE I.

ORT der Injekt.	Alkoholinjektionen							Kochsalzinjektionen			
	VERS. N°	ALKOHOL	BLUTDRUCK vorh.	BLUTDRUCK nachh.	PULS PRO ' vorh.	PULS PRO ' nachh.	ZEIT der Injekt.	NaCl (Kontrollvers.)	BLUTDRUCK vorh.	BLUTDRUCK nachh.	ZEIT der Injekt.
Jugularis	1.	5 c.c. 20 %	90	102	222	198					
Jugularis	2. 1. Inj.	5 c.c. 20 %	100	100	—	—					
	2, »	» »	80	92	—	—	8' später				
Jugularis	3. 1. Inj.	5 c.c. 20 %	106	124	246	240					
	2. »	» »	110	124	264	228	15' später				
	3. »	» »	106	122	240	240	20' »				
	4. »	—	—	—	—	—	—	5 c.c. 0,9 %	116	116	27' später
	5. »	5 c.c. 20 %	104	130	252	240	33' »				
	6. »	—	—	—	—	—	—	10 c.c. »	132	132	35' »
	7. »	5 c.c. 20 %	125	125	246	240	40' »				
	8. »	—	—	—	—	—	—	» »	125	124	45' »
Saphena	4. 1. Inj.	20 c.c. 5 %	70	90	204	192					
	2. »	—	—	—	—	—		20 c.c. 0.9 %	84	90	10' »
	3. »	20 c.c. 5 %	90	91	192	180	16' später				
Jugularis	5. 1. Inj.	20 c.c. 5 %	80	90	240	180					
	2. »	15 c.c. 5 %	56	74	192	192	10' später				
	3. »	» »	70	78	204	192	15' »				
	4. »	—	—	—	—	—	—	15 c.c. 0,9 %	70	72	22' »
Ohrvene	6. 1. Inj.	20 c.c. 5 %	72	84	252	252					
	2. »	» »	81	86	252	228	15' später				
Saphena	7. 1. Inj.	20 c.c. 5 %	80	98	168	204					
			sank auf 20 mm.								
	2. »	5 c.c. 20 %	86	98	204	216	23' später				
	3. »	» »	86	98	216	228	26' »				
Jugularis	8. 1. Inj.	5 c.c. 10 %	72	88	228	204					
	2. »	» »	62	72	228	222	16' später	5 c.c. 0,9 %	58	62	6' »
	3. »	» »	60	66	222	222	18' »				
Jugularis	9. 1. Inj.	5 c.c. 10 %	90	100	264	252					
	2. »	» »	82	87	264	258	10' später				
Saphena	10. 1. Inj.	5 c.c. 20 %	110	114	264	276					
	2. »	» »	86	104	252	264	20' später				
	3. »	» »	100	104	264	264	30' »				
Jugularis	11. 1. Inj.	5 c.c. 20 %	64	68	204	192	Sigmund-Meyer'sche Wellen				
	2. »	» »	40	64	192	192	10' später				

TABELLE I *(Fortsetzung)*.

ORT der Injekt.	Alkoholinjektionen							Kochsalzinjektionen			
	VERS. No	ALKOHOL	BLUTDRUCK vorh.	BLUTDRUCK nachh.	PULS PRO ' vorh.	PULS PRO ' nachh.	ZEIT der Injekt.	NaCl (Kontrollvers.)	BLUTDRUCK vorh.	BLUTDRUCK nachh.	ZEIT der Injekt.
Jugularis	12. 1. Inj.	1 c.c. 50 %	95	100	240	234	Injekt. in Abständen von 3 Min.				
	2. »	» »	102	110	228	216		1 c.c. 0,9 %	100	102	
	3. »	1/2 c.c. absol. Alkohol	106	105	228	216					
	4. »	» »	103	103	222	216					
	5. »	1 c.c. 25 %	103	116	216	216					
Jugularis	13. 1. Inj.	1 c.c. 50 %	92	100	228	228					
	2. »	» »	96	102	228	228	5' später				
Jugularis	14. 1. Inj.	1 c.c. 20 %	88	94	252	264					
	2. »	» »	90	94	240	240	5' »				
	3. »	» »	96	99	264	252	10' »				
Ohrvene	15. 1. Inj.	1 c.c. 50 %	70	90	228	216					
	2. »	» »	68	88	240	216	2' »				
	3. »	» »	66	86	222	204	5' »				
	4. »	—	—	—	—	—	—	1 c.c. 0,9 %	62	64	8' später
	5. »	2 c.c. 50 %	56	78	216	204	10' »				
	6. »	—	—	—	—	—	—	» »	50	50	13' »
	7. »	1 c.c. 50 %	42	59	216	216	18' »				
	8. »	» »	43	60	210	210	22' »				
	9. »	1 c.c. 25 %	42	54	216	204	27' »				
	10. »	» »	44	54	216	210	29' »				
	11. »	2 c.c. 60 %	44	44	204	204	32' »				

Zieht man zum Vergleiche der Versuche unter einander nur die ersten Injektionen in Betracht, so ergibt sich als Durchschnittswert der Steigerung 17 % des Normaldrucks. Die Pulsfrequenz war vor und nach der Injektion wenig verschieden; meist trat eine geringe Pulsverlangsamung ein oder die Schlagfolge war unverändert. Nur in wenigen Fällen rief der Alkohol eine Pulsbeschleunigung hervor; dieselbe ist aber in diesen Fällen — vielleicht mit Ausnahme von Vers. 7 — so gering, dass sie als Ursache der Drucksteigerung ausser Betracht bleiben kann.

Es ergibt sich demnach als Resultat der Versuchsreihe, dass man an Kaninchen bei intravenöser Einführung von 0,5—1,0 c.c. Alkohol in 5—50 %-iger Lösung nach einer primären Drucksenkung eine 2—3 Min. andauernde Drucksteigerung erhält, die meist 10—20 mm. Hg. beträgt. Wir bestätigen damit die Versuche KOCHMANN's.

Wir wenden uns nun einer Analyse der beobachteten Blutdruck-

steigerung zu. Eine solche wird dadurch erschwert, dass der blutdrucksteigernde Effekt selbst bei der günstigsten Gabengrösse von recht wechselnden und überhaupt von geringem Ausmasse ist. Völlig ausgeblieben ist er allerdings nur in seltenen Fällen.

Als Ursache der Blutdrucksteigerung können nach unseren derzeitigen Kenntnissen über die Wirkung des Alkohols eine ganze Reihe von Faktoren in Betracht kommen :

1. Ein günstiger Einfluss auf die Herzarbeit. Diese Möglichkeit ergibt sich aus den schon erwähnten Versuchen von Loeb. Dieselben bewiesen, dass bei der Durchblutung des isolierten Warmblüterherzens durch den Zusatz von 0,16—0,3 °/₀ Alkohol eine deutliche Verbesserung der Herztätigkeit eintreten kann. Nach der intravenösen Injektion der von uns angewandten Gaben könnte eine solche Konzentration tatsächlich im Blute vorhanden sein und vorübergehend auf das Herz eingewirkt haben.

2. Ein direkt kontrahierender Einfluss des Alkohols auf die Wandungen jener Gefässe, mit denen er gerade bei der Injektion durch kurze Zeit in hoher Konzentration in Berührung kommt. Dass in der Gruppe des Alkohols und Chloroforms derartige Wirkungen vorkommen können, haben Schäfer und Scharlieb (1) für das Chloroform gezeigt. Für die Koronorgefässe fand Loeb (2), dass sie sich bei der Durchströmung mit alkoholhaltigem Blute nicht verengern, wenn die Konzentration des Alkohols unter 5 °/₀ beträgt. Konzentrationen über 5 °/₀ bewirken aber deutliche Gefässverengerung. Darnach könnte eine solche direkt kontrahierende Wirkung im Moment der Injektion als Ursache der Blutdrucksteigerung nur in Frage kommen, wenn andere Gefässgebiete dem Alkohol gegenüber empfindlicher wären als die Koronargefässe. Denn eine Konzentration von 5 °/₀ Alkohol dürfte auch für die Zeitdauer der Injektion selbst bei der von uns gewählten Geschwindigkeit durch die Mischung des Jugularisbluts mit dem Blut im rechten Herzen ausgeschlossen sein. Ueber die Wirkung etwas geringerer Alkoholkonzentrationen auf die verschiedenen Gefässgebiete sind wir nicht genügend unterrichtet; die verschiedenen Gefässgebiete könnten sich in dieser Beziehung verschieden verhalten. Kobert hat nur 0,1 und 0,2 °/₀-ige Lösungen bei der Durchleitung überlebender Muskeln benützt; die von Kochmann angeführten Versuche, die mit 1 °/₀-igem und 0,75 °/₀-igem Alkohol angestellt sind,

---

(1) Schäfer und Scharlieb : Transact. of the Royal Society of Edinburgh. Bd. 41, 1904.

(2) Loeb a. a. O.

beziehen sich auf die Gefässe der Extremität und auf die Niere, deren Gefässe bekanntlich gegenüber Substanzen, welche auf die Tätigkeit des Organs einwirken können, eine Sonderstellung einnehmen.

Neben den genannten direkten Wirkungen auf Herz und Gefässe kommen als Ursache für die Blutdrucksteigerung noch Kreislaufsveränderungen in Frage, die ihren Angriffspunkt ausserhalb des Gefässsystems in nervösen Zentren haben. Dieselben können

3. vom Vasomotorenzentrum ausgehen. Durch BINZ (1) und seine Schule erscheint es uns erwiesen, dass der Alkohol in kleinen Gaben das Respirationszentrum erregt. In gleicher Weise könnten die Zentren gewisser Gefässgebiete durch Alkohol eine Steigerung ihres Tonus erfahren, während die Hautgefässe bekanntlich von vorneherein eher erweitert werden. Neben einer derartigen direkten Wirkung des Alkohols auf die Vasomotorenzentren könnte aber auch eine reflektorische Beeinflussung von der Peripherie her eintreten; wenigstens lässt sich die Beteiligung einer lokalen Reizwirkung durch den Alkohol selbst bei intravenöser Injektion nicht ausschliessen.

4. Endlich hat neuerdings KOCHMANN die beobachtete Blutdrucksteigerung nach Alkohol auf eine vom Zentralnervensystem unabhängige Verengerung der Splanchnikusgefässe zurückgeführt und den Angriffspunkt dieser Gefässwirkung in den sympathischen Ganglien des Abdomen gesucht.

Wir müssen uns zuerst einer Kritik dieser Annahme KOCHMANN's zuwenden. Die Blutdrucksteigerung durch kleine Alkoholgaben ist nach KOCHMANN 1. vom Zentralnervensystem unabhängig und 2. ist der Angriffspunkt der peripheren Gefässwirkung ausschliesslich auf das Splanchnikusgebiet beschränkt. Da KOCHMANN auf Grund seiner sowie KOBERT's Durchströmungsversuche einen direkten Einfluss des Alkohols auf die Gefässwand ausschliesst, kommt er zu der Annahme, dass der Alkohol Nervenapparate beeinflusse, die zwischen dem Zentralnervensystem und den Splanchnikusgefässen eingeschaltet sind. Ein solcher Befund würde an die von LANGLEY und DICKINSON (2) erwiesene Wirkung des Nikotins auf die sympathische Innervation der Gefässe erinnern.

Wir können aber die Angaben nicht bestätigen, auf die KOCHMANN seine Deutung stützt. Wenn wir die Aorta descendens in der Brusthöhle ligierten, nachdem wir sie vorher einige Zeit temporär abgeklemmt hatten,

(1) Vergl. BINZ : *Der Weingeist als Arzneimittel*. Centralbl. für klin. Med. 1891, N° 1.
(2) LANGLEY und DICKINSON : Proc. Roy. Soc. Vol. 47, S. 379, 1890.



um den Einfluss der plötzlichen Ausschaltung des grossen Gefässgebiets auf das Herz zu verhindern, so erhielten wir bei der Injection von Alkohol die gleiche Blutdrucksteigerung wie in den Normalversuchen, obgleich ein Einfluss des Mittels auf die gesammten Bauchorgane, sowie auf das Hintertier ausgeschlossen war. Der Angriffspunkt der blutdrucksteigernden Wirkung liegt also nicht ausschliesslich im Splanchnikusgebiet.

Ich lasse ein Versuchsprotokoll als Beispiel folgen.

Versuch 18.

Kaninchen, 1700 gr., eine halbe Stunde vorher mit 1 gr. pro kgr. Urethan narkotisiert. Tracheotomie, Atmung durch das Sauerbruch-Brauer'sche Ueberdruckverfahren aus einer Sauerstoffbombe unter 5 c.c. Wasserdruck. Die beiden obersten Rippen werden am Sternum beiderseits nach Ligierung der Gefässe entfernt, ebenso der obere Teil des Sternums. Unter Benutzung der linken Karotis als Wegweiser wird die Aortadescendens jenseits des Abgangs der Art. subclavia zuerst temporär abgeklemmt, bis kein Puls fühlbar ist, dann definitiv ligiert. Injektionskanüle in der Jugularis, Blutdruck aus der einen Karotis.

11 h. 30'. Injektion von 1 c.c. 0,9 % NaCl-Lösung in die Jugularis innerhalb 1'. Der Blutdruck sinkt von 95 auf 90 mm. Puls vorher 162, nachher 156 in der Minute.

11 h. 32'. Injektion von 1 c.c. 20 % Alkohol (in 70"). Der Blutdruck steigt von 90 auf 98 mm , ohne vorherige Senkung. Puls vorher 150, nachher 162 pro Min.

11 h. 35'. Dieselbe Injektion wird wiederholt, Blutdruck vorher 86, nachher 100 mm. Puls vorher 150, nachher 168.

11 h. 38'. Injektion von 1 c.c. 0.9 % NaCl-Lösung, Blutdruck vorher 76 mm., nachher 78 mm. Puls vorher 156, nachher 156 pro Minute.

Die Sektion ergab die Richtigkeit der Unterbindung; auch zeigte sich nach Injektion von Methylenblau keine Färbung der Bauchgefässe.

Es sei ferner die Kurve eines Versuchs hier wiedergegeben. Dieselbe zeigt ganz den gleichen Verlauf der Druckänderungen, wie er bei der intravenösen Injektion der gleichen Gaben in den Normalversuchen zur Beobachtung kam. In der Tabelle II gebe ich die Resultate der ganzen Versuchsreihe wieder.

Fig. 1. — Blutdrucksteigernde Wirkung des Alkols nach Aortenunterbindung (0,2 ccm. Alcohol absolutus). Versuch 20. 6. Injektion (↑ bis ↑).

85 mm Hg.

91 mm. Hg.

Fig. 2. — Isolierter Herz-Lungenkreislauf. *a)* vor; *b)* 1 Minute nach Injektion von 2 ccm. 20 % Alkohols.

TABELLE II.

VERS. N°	Alkoholinjektionen						Kochsalzinjektionen			
	ALKOHOL-DOSIS	BLUTDRUCK		PULSFREQ.		ZEIT	DOSIS	BLUTDRUCK		ZEIT
		vorher	nachher	vorher	nachher			vorher	nachher	
16. 1. Inj.	—	—	—	—	—	—	1 c.c. 0,9 %	39	40	—
2. »	1 c.c. 20 %	34	40	70	75	2' später	—	—	—	—
3. »	0,7 » 20 %	40	60	78	84	7' »	—	—	—	—
4. »	—	—	—	—	—	—	0,7 c.c 0,9 %	60	56	10' später
5. »	0,7 c.c. 20 %	56	60	90	90	12' »	—	—	—	—
17. 1. Inj.	—	—	—	—	—	—	1,0 c.c. 0,9 %	68	64	—
2. »	1 c.c. 20 %	64	76	126	138	3' später	—	—	—	—
3. »	5 c.c. 20 %	66	82	138	156	8' »	—	—	—	—
18. 1. Inj.	—	—	—	—	—	—	1 c.c. 0,9 %	95	90	—
2. »	1 c.c. 20 %	90	98	150	162	2' später	—	—	—	—
3. »	» »	86	100	150	168	5' »	—	—	—	—
4. »	—	—	—	—	—	—	1 c.c. 0,9 %	76	78	8' später
19. 1. Inj.	—	—	—	—	—	—	1 c.c. 0,9 %	140	126	—
2. »	1 c.c. 20 %	126	116	150	144	1' später	—	—	—	—
3. »	» »	116	116	140	144	2' »	—	—	—	—
4. »	» »	114	116	140	156	4' »	—	—	—	—
5. »	—	—	—	—	—	—	1 c.c. 0,9 %	113	107	6' später
6. »	1 c.c. 20 %	92	96	180	186	10' »	—	—	—	—
7. »	» »	96	104	180	180	10 1/2' »	—	—	—	—
20. 1. Inj.	—	—	—	—	—	—	1 c.c. 0,9 %	109	115	—
2. »	1 c.c. 20 %	111	113	168	192	2' später	—	—	—	—
3. »	» »	105	112	186	210	4' »	—	—	—	—
4. »	» »	101	107	195	210	5' »	—	—	—	—
5. »	—	—	—	—	—	—	1 c.c. 0,9 %	97	99	9' später
6. »	0,2 c.c. absol.	99	115	180	183	11' »	—	—	—	—

Die Grösse der Blutdrucksteigerung war auch in diesen Versuchen ähnlich wie in den Normalversuchen recht wechselnd; doch fanden wir Steigerungen bis 20 mm. Hg., also ungefähr die gleichen Werte wie in den Versuchen ohne Aortenunterbindung, Kochsalzinjektion in der gleichen Menge steigerte bis auf eine Ausnahme (Injekt. 1, Vers. 20) den Druck nicht deutlich oder rief sogar Druckabfall hervor.

Wir kommen somit zu dem Ergebnis, dass die blutdrucksteigernde Wirkung der intravenösen Alkoholinjektion nicht allein auf das Splanchnikusgebiet beschränkt ist, sondern ihren Angriffspunkt auch im übrigen Gefässystem (Herz und Gefässe der oberen Körperhälfte) findet.

Nach KOCHMANN's Analyse soll die Blutdrucksteigerung ferner unabhängig vom Zentralnervensystem zu stande kommen(1). Doch geht aus einigen Alkoholversuchen, die wir nach Ausschaltung der Vasomotorenzentren anstellten, deutlich hervor, dass diese Deutung der Befunde nicht zutrifft. Die Blutdrucksteigerung nach intravenöser Alkoholinjektion ist vielmehr ein recht kompliziertes Phänomen, das nur zum Teil vom Zentralnervensystem unabhängig, zum Teil aber auch zentral bedingt ist. In drei Versuchen, in denen wir die Wirkung der Alkoholinjektion nach Halsmarkzerstörung prüften, erhielten wir zwar noch Drucksteigerung, dieselbe betrug aber nur mehr 3—5 mm. Hg.

Eine Tabelle III der Versuche illustriert dies:

TABELLE III.

VERS. N°	INJEKTION in die	DOSIS ALKOHOL	BLUTDRUCK		PULSFREQUENZ	
			vorher	nachher	vorher	nachher
21	Jugularis	5 c.c. 20 °/o	22	26	156	120
22	Ohrvene	» »	18	23	108	114
23	Ohrvene	» »	18	21	153	150

Die Alkoholwirkung war also sicher als eine geringere anzusehen, als bei erhaltenem Einfluss des Zentralnervensystem aus den Kreislauf.

Wir kommen somit zu dem Ergebnis, dass sich auch nach Ausschaltung zentraler Einflüsse noch eine Drucksteigerung bei intravenöser Alkoholinjektion nachweisen lässt, dass dieselbe aber ungleich geringer ausfällt(1) als bei erhaltenen Vasomotorenzentren. Darnach scheint ein Teil der Drucksteigerung zentral bedingt zu sein, während ein anderer Anteil auf direkter Herz- oder Gefässwirkung beruhen muss.

Die Blutdruckwirkung kleiner Alkoholgaben ist demnach ein recht

(1) *Anmerkung bei der Korrektur :* Die vorliegende Arbeit enthielt ursprünglich eine eingehende Kritik der Blutdruckversuche KOCHMANN's, deren Ergebnisse zum Teil von den unsrigen abweichen. Diese Kritik ging von der Annahme aus, dass die in den Protokollen unter « Blutdruck in mm. » angegebenen Werte durch Aichung und Umrechnung der mit dem GAD'schen Manometer gewonnenen Kurven in mm. Hg. ausgedrückt sind. Wir haben die Besprechung der KOCHMANN'schen Befunde nunmehr weggelassen, weil Herr Kollege KOCHMANN mir nach Absendung des Manuscripts an die Redaktion brieflich mitgeteilt hat, dass in den von den unseren abweichenden Versuchen ein GAD'sches Manometer von ihm benutzt wurde, das nicht in mm. Hg. geaicht war. Dadurch wird es unmöglich, diese Blutdruckversuche KOCHMANN's mit den unsrigen zu vergleichen, da sich nicht festsfellen lässt, wie hoch in seinen Experimenten die Ausgangsdrucke und wie gross die Blutdruckveränderungen waren.

komplizierter Vorgang bei dem mehr als ein Angriffspunkt in Betracht kommt.

Da sich in unseren Versuchen ergab, dass ein Teil der Blutdrucksteigerung peripheren Ursprungs ist, so musste weiter untersucht werden, in wie weit diese vom Zentralnervensystem unabhängige Wirkung auf einer Veränderung der Herztätigkeit beruht und in wie weit sie auf Gefässwirkung bezogen werden muss. Das konnte nur an dem vom übrigen Gefässsystem, sowie von jedem Nerveneinfluss unabhängigen Herzen geprüft werden. Mittels der LANGENDORFF'schen Methode hat schon LOEB die Wirkung entsprechend kleiner Alkoholgaben untersucht, und, wie schon erwähnt, in einigen Versuchen in der Tat eine günstige Wirkung des Alkohols in ganz schwacher Konzentration von 0,13—03 % feststellen können. Hingegen haben BOCK(1), sowie neuerdings KOCHMANN(2) am isolierten Herz-Lungenkreislauf eine Drucksteigerung nach Alkohol nicht eintreten sehen. Es schien mir aber nicht aussichtslos, die Versuche nach dem BOCK-HERING'schen Verfahren zu wiederholen, weil die von BOCK und von KOCHMANN angewandten Alkoholgaben mit Rücksicht auf die geringe, im reduzierten Kreislauf zirkulierende Blutmenge doch recht gross gewählt waren. BOCK injizierte 1 c.c. 20 % Alkohol und mehr, KOCHMANN 6 c.c. 10 %-igen, in anderen Versuchen 9 c.c. 15 %-igen und 1—2 c.c. 20 %-igen Alkohols. Insbesondere bei der Dosierung der KOCHMANN'schen Versuche musste die sichergestellte lähmende Wirkung höherer Alkoholmengen hervortreten. Auch ich selbst erhielt mit Gaben über 0,25 c.c. absoluten Alkohols in 20 %-iger Lösung niemals Verstärkung der Herztätigkeit in dem nach BOCK-HERING hergestellten Präparate.

Nach Gaben von 0,25 oder 0,2 c.c. 20 % Alkohol entsprechend 0,05 und 0,04 gr. abs. Alk.) trat hingegen in einigen Versuchen (3 unter 7 einwandsfreien Versuchen) eine deutliche Verbesserung der Herzarbeit und dementsprechend eine Drucksteigerung bis zu 6 mm Hg. ein. Ich lasse zunächst ein derartiges Versuchsprotokoll folgen. Die Kurve soll zur Illustration des Resultates dienen.

Versuch 28.

Kaninchen, 1750 gr. Präparation nach BOCK-HERING. Nach längerer Beobachtung, während welcher der Druck konstant bei 85 mm. bleib, wurden 0,25 c.c. 20 % Alkohol in die Jugularis injiziert. Nach kurzen Absinken auf 80 mm. steigt der Druck auf 91 mm. Hg. Die Pulsfrequenz betrug vorher 108, nachher 111 Pulse. Weitere Injektionen von 0,25 c.c. 20 %-igen Alkohols, 0,25 c.c. und 0,5 c.c. Alkohol abs. ergaben darnach Drucksenkungen.

---

(1) JOH. BOCK a. a. O.

(2) KOCHMANN a. a. O.



Ich stelle alle technisch gelungenen(1) Versuche nach der BOCK-HERING'schen Methode in der Tabelle IV zusammen. Versuch 24 und 25 zeigen auf die grossen Dosen von 0,7 und 0,5 c.c. 20 % Alkohols Absinken des Drucks, Versuch 26 auf die mittlere Dosis von 0,35 c.c. Konstantbleiben. Von den übrigen 7 Versuchen, die mit der kleinen wirksamen Dosis von 0,2—0,25 c.c. angestellt sind, zeigen drei (Vers. 27, 28 und 30) Ansteigen des Drucks auf die erste Injektion bis zu 6 mm.; im Versuch 30 stieg der Druck durch die folgenden Injektionen noch weiter, im ganzen bis um 10 mm. Hg.

TABELLE IV.

VERS. N°	INJEKTIONSZEIT	DOSIS	BLUTDRUCK		PULSFREQUENZ	
			vorher	nachher	vorher	nachher
24	1. Injektion . . .	1/2 c.c. 20 %	80	72	138	132
	2. » nach 10′	1/2 » abs.	66	40	120	108
	3. » » 27′	1,0 » 20 %	85	80	96	96
25	1. Injektion . . .	0,7 » »	100	90	66	60
	2. » nach 5′	» » »	90	74	57	57
26	1. Injektion . . .	0,25 » »	97	101	123	123
	2. » nach 6′	» » »	102	90	120	117
27	1. Injektion . . .	0,35 » »	100	100	78	78
	2. » nach 5′	0,15 » »	100	100	78	84
28	1. Injektion . . .	0,25 » »	85	91	108	111
	2. » nach 8′	» » »	91	89	105	102
	3. » » 13′	» » abs.	93	88	96	99
29	1. Injektion . . .	0,2 c.c. 20 %	84	81	99	99
	2. » nach 5′	» » »	80	80	96	96
30	1. Injektion . . .	0,2 » »	52	53	78	78
	2. » nach 3′	» » »	53	57	78	72
	3. » » 6′	0,25 » »	57	62	75	66
31	1. Injektion . . .	0,2 » »	111	106	144	150
	2. » nach 3′	» » »	112	114	150	·150
	3. » » 6′	» » »	102	110	150	144
32	1. Injektion . . .	0,2 » »	98	96	126	126
	2. » nach 3′	» » »	96	95	126	120
	3. » » 6′	» » »	95	94	120	120
33	1. Injektion . . .	0,2 » »	88	86	132	132
	2. » nach 3′	» » »	84	84	129	120
	3. » » 7′	0,25 » »	84	82	120	120

(1) Der Druck in BOCK-HERING'schen Verfahren wurde in allen Versuchen während einer längeren Normalperiode beobachtet und betrug nicht unter 50 mm. Hg.



Es ergibt sich aus diesen Versuchen, dass kleine Alkoholmengen in einer Reihe von Fällen, aber nicht in allen eine deutliche Blutdrucksteigerung im isolierten Herz-Lungenkreislauf hervorruft d. h. die Leistung des vom Aortensystem unabhängigen Herzen zu verbessern vermögen. Ich fand dabei bei Anwendung des Bock-Hering'schen Verfahrens etwa die gleichen Mengen Alkohol für das Kaninchenherz wirksam, die bei der Durchblutung des isolierten Katzenherzens in den Versuchen Loeb's eine Verbesserung der Herztätigkeit ergab. Nimmt man nämlich mit Kochmann den Blutgehalt des Bock-Hering'schen Präparates auf 25 c.c. an, so ergibt sich bei der Verteilung von 0,25 c.c. 20 % Alkohols eine Konzentration von 0,2 %. d. i. diejenige Konzentration, innerhalb der auch Loeb erregende Wirkungen gefunden hat,

Im Gegensatz zu Kochmann, der bei gleicher Versuchsanordnung allerdings nach meistens weit höheren Alkoholgaben die günstige Wirkung auf die Herzarbeit in Abrede stellt, halten wir es durch diese Versuche und durch die Resultate Loeb's an dem nach Langendorff durchbluteten Herzen für erwiesen, dass ein Teil der nach kleinen Alkoholgaben beobachteten Blutdrucksteigerung auf Herzwirkung beruht. Wir sind aber weit davon entfernt, die ganze Blutdruckveränderung ausschliesslich auf das Herz zu beziehen, wie dies Hascovec tut. Vielmehr ist es der Zweck dieser Untersuchung auf die zahlreichen Faktoren hinzuweisen, die an der geringen Blutdrucksteigerung beteiligt sein können.

Wenn nach unseren Versuchen ein Teil der peripheren Blutdruckwirkung auf das Herz zurückgeführt werden kann, so ist damit nicht ausgeschlossen, ob daneben am unversehrten Tiere eine direkte Verengerung der von der Injektion betroffenen Gefässgebiete an dem Effekt der intravenösen Injektion beteiligt ist. Diese Frage ist noch weiter zu entscheiden.

Es muss ferner bei der Blutdrucksteigerung nach intravenöser Alkoholinjektion auch auf eine Mitwirkung zentraler Einflüsse geschlossen werden, da die Blutdrucksteigerung nach Ausschaltung der Vasomotorenzentren geringer ausfällt als bei erhaltener zentraler Innervation. Dabei kann es sich um eine flüchtige erregende Wirkung kleiner Alkoholgaben auf die gefässverengernden Zentren handeln. Aber auch eine indirekte reflektorische Wirkung könnte mit im Spiele sein, da der Alkohol bei jeder Applikationsart die sensibeln Gewebselemente reizt, mit denen er in Berührung kommt. Auch für die zweifellose Erregung des Respirationszentrums durch Alkohol (Binz : Weingeist als Arzneimittel. Centralbl. f. inn. Med., 1891, S. 1) hat man derartige reflektorische

Reizwirkungen vom Orte der Einführung aus verantwortlich machen wollen. [JAQUET(1).] Gegen eine solche Auffassung spricht aber die lange Dauer der erregenden Respirationswirkung, die sich auch bei der Injektion des Alkohols in die Venen geltend macht. In diesem Falle wirkt der Reiz auf die sensibeln Elemente der Gefässwand nur sehr kurze Zeit ein : dennoch dauert die Zunahme der Atemgrösse lange Zeit an. Die Blutdruckwirkung bei intravenöser Alkoholinjektion ist hingegen eine sehr flüchtige und lässt viel eher an reflektorische Beeinflussung der Vasomotorenzentren denken. Doch schliesst die Flüchtigkeit der Wirkungen die anderen bisher erörterten Faktoren nicht etwa als Ursachen aus, da die einmalige kleine Alkoholdosis bei der intravenösen Injektion rasch aus dem Blute verschwindet.

Dass aber auch bei der intravenösen Injektion Reflexe auf das Vasomotorenzentrum vom Gefässendothel aus stattfinden und unter Umständen zur Blutdrucksteigerung führen können, dass ergibt sich aus folgenden Versuchen, in denen nach dem Verfahren HEGER's(2) geprüft wurde, ob der Alkohol bei in der Injektion peripherwärts in eine Arterie Druckänderungen auslöst. Injiziert wurde in die Art. femoralis. Das Blut floss dabei aus der zugehörigen Vene frei aus. Es konnte demnach von der Alkoholgabe eine wirksame Menge nicht in den übrigen Kreislauf gelangen. Immer zeigten sich Reflexwirkungen der Alkoholinjektion aus dem Kreislauf; meist waren es Drucksenkungen, mitunter aber sprach sich der Reflex auch in einer der Drucksenkung nachfolgenden Steigerung über die Norm aus. Die Resultate waren also die gleichen, wie sie HEGER mit anderen reizenden Stoffen (Argentum nitricum, Nikotin) erhalten hat.

Ein Versuchsbeispiel und die Tabelle V der nach diesem Verfahren angestellten Versuche ergeben alle näheren Daten.

Versuch 35.

Kaninchen, 1800 gr. Urethannarkose, Blutdruck von der Karotis. Präparation der Arteria und Vena femoralis unterhalb des POUPART'schen Bandes. In die Arterie wird peripheriewärts eine Kanüle eingeführt und die Vene durchschnitten, damit kein Alkohol von der Injektionsstelle aus in den allgemeinen Kreislauf gelangt. Nach eingetretener Konstanz des Blutdrucks (92 mm. Hg., Puls 276) Injektion von 1 c.c. 20 °/o Alkohol. Sofort nach Beendigung der Injektion sinkt der Blutdruck auf 88 mm. und steigt dann rasch auf 103 mm. bei 282 Pulsen. Etwa 3 Minuten später wird die gleiche Alkoholdosis

(1) JAQUET : Archives internationales de Pharmacodynamie, Bd. II, S. 107, 1895.
(2) HEGER : Beträge zur Physiologie, Karl Ludwig gewidmet. Leipzig, 1887, S. 193.

injiziert, der Blutdruck steigt wieder von 92 auf 102 mm. nach vorheriger Senkung auf 88. Die Pulszahl bleibt dabei unverändert.

TABELLE V.

VERS. No	DOSIS	BLUTDRUCK vorher	BLUTDRUCK primäre Senkung auf	BLUTDRUCK Ansteigen auf	PULSFREQUENZ vorher	PULSFREQUENZ nachher
35	1 c.c. 20 %	92	88	103	276	282
	1 » »	95	88	101	276	276
36	5 » »	100	92	112	252	252
37	1 » »	106	94	112	252	252
38	1 » »	124	—	124	164	164
39	1 » »	112	100	112	276	276
40	1 » »	100	78	100	276	270
41	1 » 30 %	115	94	115	330	324

In den Versuchen No 35, 36 und 37 erinnerte der Verlauf der reflektorischen Druckänderung (primäre Drucksenkung und darauf folgende flüchtige Steigerung um 10—12 mm. Hg.) ganz an die bei den Normalversuchen erhaltenen Kurven Da wir aber ebensooft auch nur reflektorische Drucksenkungen bei derselben Versuchanordnung erhielten, so lässt es sich nicht mit Bestimmtheit entscheiden, ob derartige Reflexe bei der Blutdrucksteigerung nach intravenöser Alkoholinjektion eine Rolle spielen.

Unsere Versuche zeigen, wie zahlreiche Faktoren bei der Analyse der geringen nach Alkoholinjektion eintretenden Blutdrucksteigerung in Betracht zu ziehen sind. Die sicher gestellten Beobachtungen lassen sich dahin zusammenfassen :

1. Bei intravenöser Injektion von 0,2—1,0 c.c. Alkohol erhält man an Kaninchen eine vorübergehende *Blutdruchsteigerung* von 10—30 mm. Hg. und von wenigen Minuten Dauer, gleichgiltig ob der Alkohol in 5 %-iger oder konzentrierterer Lösung eingeführt wird.

2. Kochmann hat vermutet, dass diese bereits von ihm beschriebene Drucksteigerung auf einer Gefässverengerung beruht, die ausschliesslich auf das Splanchnikusgebiet beschränkt sei und deren Angriffspunkt die sympathischen Ganglien der Eingeweidegefässe sein sollten. Wir konnten diese Beobachtung nicht bestätigen, denn der Blutdruck stieg auch nach Ausschluss des Splanchnikusgebietes in gleicher Weise an.

3. Nach Ausschaltung zentraler Einflüsse (Halsmarkdurchschneidung)

ist die Wirkung der intravenösen Alkoholinjektion noch nachweisbar, sie ist aber geringer als in den Normalversuchen Diese periphere Drucksteigerung ist nach Versuchen am Herzlungenkreislauf in Uebereinstimmung mit den Versuchen Loeb's am isolierten Herzen auf eine zwar inkonstante aber mitunter einwandsfreie nachweisbare Verbesserung der Herztätigkeit zu beziehen. Ob dabei auch eine direkte periphere Gefässverengerung eine Rolle spielt, ist noch nicht entschieden.

4. Ein anderer Anteil der durch den Alkohol erzeugten Drucksteigerung hat seinen Angriffspunkt im Zentralnervensystem. Dabei ist die Wirkung entweder als eine direkte anzusehen oder auch als eine reflektorische, da der Alkohol nach Art anderer reizender Stoffe vom Gefässendothel aus auf die Vasomotorzentren wirken kann.

5. Alles in allem sehen wir, wie zahlreiche Forscher, dass der Alkohol in *kleinen* Gaben den Blutdruck *steigert,* in *grossen* ihn *herabsetzt.* Beim krankhaft geschwächten Herzen dürfte das noch deutlicher hervortreten.

Heidelberg, November 1905.

Les principes purgatifs de la Rhubarbe de Chine [1]

PAR

E. GILSON,

Professeur à l'Université de Gand.

Historique.

Parmi les médicaments dont l'usage est mentionné dans les documents historiques de l'antiquité, il en est fort peu qui aient conservé une place importante dans l'arsenal thérapeutique des temps modernes.

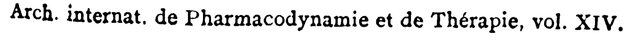
Seules quelques drogues jouissant de propriétés spéciales, bien nettes, et d'une efficacité incontestable, ont résisté aux transformations que les méthodes de la médecine ont subies au cours des siècles, et à la sélection que l'observation et l'expérimentation scientifiques, ne cessent d'opérer dans l'ensemble des moyens proposés pour guérir.

La rhubarbe est au nombre de ces rares privilégiées. Elle était usitée chez les Chinois dans les temps les plus reculés, il en est déjà fait mention dans un ouvrage nommé Pen-King, qui est attribué à l'empereur Shen-Nung, le père de l'agriculture et de la médecine chinoise, qui régnait 2700 ans environ avant Jésus-Christ [2]. Elle a été décrite par Dioscoride, par Pline et par d'autres naturalistes et médecins de l'antiquité, qui connaissaient parfaitement ses propriétés.

Elle fut également très employée pendant le moyen-âge. Il en est fréquemment question, non seulement dans les écrits des médecins, mais encore dans ceux des commerçants et des voyageurs, qui témoignent qu'elle joua un grand rôle dans les rapports commerciaux établis, à cette époque,

(1) Mémoire déposé à l'Académie royale de Médecine de Belgique pour l'obtention du prix Alvarenga, le 15 janvier 1905.

(2) Bretschneider : Chinese Botanical Woorks. Foochow, 1870; Fluckiger et Hanbury : *Histoire des drogues d'origine végétale*. T, II, p. 197.



entre l'Europe et l'Asie. Enfin, de nos jours, elle compte encore parmi les drogues végétales les plus employées; son usage s'est répandu partout et son commerce est des plus important.

Une drogue, aussi anciennement et aussi universellement connue et appréciée, ne pouvait manquer d'attirer l'attention des chimistes, et en réalité il n'en est peut-être pas une, qui ait été l'objet d'un nombre aussi considérable de travaux. Cependant, malgré toutes les savantes recherches qui ont été faites jusqu'à ce jour, on n'est pas encore parvenu à en isoler le ou les principes purgatifs.

C. NEUMANN(1), dans son traité « Chymia medica », publié en 1752, nous apprend qu'à cette époque de nombreux auteurs avaient déjà étudié la rhubarbe, et il nous dit que tous ceux qui l'ont fait d'une façon rationnelle, ont toujours considéré qu'il y existait deux classes de principes, les uns astringents, les autres laxatifs.

Quant à l'auteur, il est d'avis que le principe purgatif de la rhubarbe est facilement volatil. Les principales raisons qu'il fait valoir à l'appui de cette opinion, c'est d'abord, que la rhubarbe ancienne est moins active que la rhubarbe fraîche, et ensuite, qu'une ébullition prolongée avec de l'eau lui fait perdre une partie de ses propriétés purgatives.

Cette curieuse erreur d'interprétation paraît devoir être attribuée à l'influence des idées régnant à l'époque de NEUMANN. En effet, nous comprenons difficilement aujourd'hui qu'il ne soit pas venu à la pensée de l'auteur, que les principes purgatifs pouvaient être profondément altérés, par l'action de la chaleur et du temps.

LUDWIG(2) a très bien résumé, en 1864, dans les « Archiv der Pharmacie », les résultats des recherches dont la rhubarbe avait été l'objet jusqu'à cette date. Nous pouvons donc nous dispenser de faire l'historique des travaux de cette période, et cela d'autant plus, que si ces travaux sont nombreux, (il y en a une quarantaine,) la plupart sont absolument dépourvus d'intérêt aujourd'hui. Nous nous bornerons, par conséquent, à signaler les faits les plus importants, renvoyant les lecteurs, que les détails intéressent, au mémoire de LUDWIG, dans lequel ils trouveront tous les renseignements désirables.

Différents auteurs et notamment HENRY(3), avaient constaté la présence

(1) CASPAR NEUMANN : Chymia medica, 1752, Bd. II, 3. Theil d. 65.

(2) LUDWIG : *Die chemischen Untersuchungen über die Rhabarber*. Arch. der Pharmacie, 1864, S. 193.

(3) HENRY : Journal de Physique. T. 84, p. 344.

dans la rhubarbe d'une matière colorante jaune spéciale, la rhabarbérine. Celle-ci a été obtenue la première fois à l'état cristallisé par GEIGER (1) qui la nomma, jaune de rhubarbe (Rhabarbergelb).

Un produit analogue, sinon identique, a été préparé par BRANDES (2) en extrayant la rhubarbe par l'éther et en distillant la solution. Ce produit se combinant aux alcalis, l'auteur crut devoir le considérer comme un acide et le désigna sous le nom d'acide rhabarbérique. D'accord en cela avec GEIGER et DULK (3), BRANDES considère ce corps comme le principe purgatif de la rhubarbe.

SCHLOSSBERGER et DÖPPING (4) ayant constaté une grande similitude de propriétés entre le corps cristallin jaune de la rhubarbe et l'acide chrysophanique, qui avait été extrait l'année précédente d'un lichen, le *Parmelia parietina*, par ROCHLEDER et HELDT (5) concluèrent à l'identité de ces deux produits.

C'est à partir de cette époque que l'acide chrysophanique fut considéré, par la plupart des auteurs, comme le principe le plus important de la rhubarbe.

Nous pensons cependant qu'il n'est pas inutile de faire observer ici, que ce que l'on désignait alors sous le nom d'acide chrysophanique était loin d'être un corps pur, c'était un mélange, en proportions variables, de différents oxyméthylanthraquinones. C'est donc à tort que beaucoup d'auteurs, de nos jours encore, considèrent les noms de rhabarbérine, acide rhabarbérique, rhéine, comme des synonymes ou d'anciennes dénominations de l'acide chrysophanique.

En 1857, WARREN DE LA RUE et HUGO MULLER (6) ont fait faire un progrès sensible à l'étude chimique de la rhubarbe, en démontrant qu'elle contenait, à côté de l'acide chrysophanique, un corps voisin qu'ils nommèrent émodine.

---

(1) GEIGER : Handbuch der Pharmacie, 4. Auflage, 1833, Bd. I, S. 908.

(2) BRANDES : *Ueber den Farbstoff der Rhabarberwurzel*. Annal. der Pharmacie, 1834, Bd. IX, S. 85; *Beitrage zur chemischen Kenntniss der Rhabarberwurzel*. Archiv der Pharmacie, 1836, 2. R. Bd. VI, S. 11.

(3) DULK : *Ueber den eigenthumlichen Bestandtheil der Rhabarber*. Archiv der Pharmacie, 1839, I. S. 26-42.

(4) SCHLOSSBERGER und DÖPPING : *Chemische Untersuchung der Rhabarberwurzel*. Ann. der Chem. u. Pharm. 1844, Bd. 50, S. 196—223.

(5) ROCHLEDER und HELDT : Ann. der Chem. u. Pharm. Bd. 48, S. 13. Oct. 1843.

(6) WARREN DE LA RUE und HUGO MULLER : Chem. Soc. Quart. Journ. X. 298. Pharm. J. Trans. XVII, 572; Journ. für prakt. Chem. 73, 433; Kopp. Mill's Jahresber. f. 1857, S. 516.



Kubly(1) a étudié principalement le principe astringent et le principe amer de la rhubarbe. Il a isolé deux produits : l'acide rhéotannique et le chrysophane. Ce dernier, qui possède une sauveur amère, serait, d'après l'auteur, un glucoside de l'acide crysophanique, mais la description qu'il en donne et les résultats de ses combustions démontrent surabondamment, qu'il n'a eu en mains qu'un mélange complexe. Cela a été en outre prouvé par Hunkel(2) qui, ayant préparé le chrysophane de Kubly, a constaté que par hydrolyse ce produit ne donnait que de petites quantités d'acide chrysophanique. Il le considère comme un mélange de substances amères, peut-être d'un peu de glucoside, d'un sucre et d'autres substances.

Kubly est d'avis que la rhubarbe, les feuilles de séné et l'écorce de bourdaine contiennent un principe purgatif identique ou analogue; ce doit être un acide soluble dans l'eau et facilement décomposable. Tel est également l'opinion de Dragendorff(3) qui considère ce produit comme de l'acide cathartique.

En extrayant continuellement et pendant trois mois, de la rhubarbe en poudre par l'éther, O. Hesse(4) a obtenu, non seulement les oxyméthyl-anthraquinones qu'on en avait isolé jusqu'à cette époque, à savoir : l'acide chrysophanique et l'émodine, mais encore un nouveau produit qu'il nomme rhéine, et qui est d'aprés lui le tétraoxyméthylanthraquinone. Il existe donc une relation étroite entre ces corps, puisque l'acide chrysophanique est le dioxyméthylanthraquinone, comme l'ont démontré Liebermann et O. Fischer (5), tandis que l'émodine est le trioxyméthylanthraquinone, comme l'a prouvé Liebermann (6).

L'auteur considère comme probable, que les oxyméthylanthraquinones de la rhubarbe se forment par oxydation d'un produit, qui n'a pas encore été isolé. Il est disposé à admettre que le chrysophane de Kubly est de la rhéine impure. Il constate aussi que le principe purgatif de la rhubarbe est encore inconnu.

O. Hesse rappelle en outre qu'il a démontré ailleurs (7), que l'acide

(1) Kubly : *Chemische Studien der Rhabarberwurzel.* Arch. d. Pharm., 1868, S. 7.

(2) Hunkel : *Contribution to the chemistry of rhubarb.* Pharm. Arch. Vol. 3, Nov. 1900.

(3) Dragendorff : Pharm. Zeitschr. f. Russl. 1878, p. 65 u. 97; Jahresber. d. Pharm. 1878, S. 75.

(4) O. Hesse : Pharm. Journ. Trans. 1895, p. 325.

(5) Liebermann und O. Fischer : *Ueber Chrysophansäure.* Ber. d. d. Chem. Ges. 8., 1875, S. 1102.

(6) Liebermann : *Ueber Emodin.* Ber. d. d. chem. Ges. 8, 1875, S. 973.

(7) O. Hesse : *Ueber einige Flechtenstoffe.* Liebieg's Annalen, Bd. 284, 1894, S. 157

chrysophanique véritable, c'est-à-dire celui qui a été extrait du *Physcia parietina*, par ROCHLEDER et HELDT, n'est pas identique à celui qui a été isolé de la rhubarbe ou plus exactement, que le produit du *Physcia* n'est pas un dioxyméthylanthraquinone.

Dans une communication préliminaire sur les principes actifs de la rhubarbe, communication qui a paru en juin 1898 (1), nous avons démontré l'existence dans cette drogue d'un glucoside de l'acide chrysophanique et cela par la meilleure, sinon par la seule méthode irréprochable, c'est-à-dire en l'isolant à l'état cristallisé; car la constatation du fait, que la rhubarbe dont on a enlevé les oxyméthylanthraquinones libres par dissolution, donne de nouvelles quantités de ces produits après ébullition avec un acide, ne prouve pas, nécessairement, qu'ils s'y trouvaient sous la forme de glucosides.

On ne saurait être trop prudent avant de conclure à l'existence d'un corps si on ne l'a pas isolé; nous aurons l'occasion de le prouver au courant de ces recherches mêmes. Rappelons, à ce propos, les discussions auxquelles a donné lieu la composition chimique du tannin de la noix de galle, composition qui du reste n'est pas encore définitivement établie aujourd'hui, et cela principalement parce qu'on n'a pas isolé de produit pur, et parce qu'un mélange de sucre et d'acide digallique donne, par hydrolyse, les mêmes produits de dédoublement qu'un glucoside des acides gallique ou digallique.

Dans la même note, nous avons prouvé que l'émodine et la rhéine se trouvaient dans la rhubarbe à l'état de combinaison dédoublable par ébullition avec les acides dilués. Il était dès lors très probable que, comme l'acide chrysophanique, elles y existaient à l'état de glucosides. Enfin, nous avons esquissé une méthode de dosage des oxyméthylanthraquinones, basée sur leur mise en liberté par ébullition avec les acides dilués.

TSCHIRCH (2) ayant reconnu que la réaction de BORNTRAEGER était due aux oxyméthylanthraquinones, constata ensuite que cette réaction était fournie par les drogues purgatives que KOBERT classe sous la dénomination de « purgatifs spécifiques dépourvus d'actions secondaires inflammatoires ». On savait du reste, depuis plus ou moins longtemps, que les plus

(1) E. GILSON : *Les principes actifs de la Rhubarbe.* Communication préliminaire. Revue Parm., juin 1898.

(2) TSCHIRCH : Ber. d. Pharm. Ges. 1898, p. 176; Arch. d. Pharm., 1898—1899 — 1900. Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm., 1898—1900; Verhandl d. Münchener Naturforschervers. 1899. Congrès international de pharmacie. Paris, 1900.



importantes de ces drogues, la rhubarbe, le séné, les écorces de bourdaine et de cascara-sagrada, contenaient des oxyméthylanthraquinones et PEDERSEN (1), un élève de TSCHIRCH, avait reconnu récemment, que l'aloes contenait de l'émodine et pouvait en produire dans certaines conditions. C'est ainsi que TSCHIRCH fut amené à penser que l'action purgative spéciale des drogues dont nous venons de parler, devait être attribuée aux oxyméthylanthraquinones, et surtout à des dérivés contenus dans ces drogues et capables, en se dédoublant dans l'intestin, de mettre d'une façon continue, de petites quantités d'oxyméthylanthraquinones en liberté.

Pour vérifier l'exactitude de cette hypothèse, il établit avec ESSLEMONT (2) que l'acide chrysophanique et l'émodine jouissaient de propriétés purgatives, confirmant ainsi d'une manière définitive l'opinion de différents auteurs, notamment d'AWENG (3).

TSCHIRCH est d'avis que l'action purgative des oxyméthylanthraquinones tient à l'existence d'un enchaînement d'atomes particulier, et il nomme « eccoproticophore » le groupement producteur de l'action purgative. On n'est pas encore parvenu aujourd'hui (4) à déterminer le groupe eccoproticophore ou l'enchaînement nécessaire des atomes pour rendre le corps « eccoproticogène » (purgatif). Tout ce qu'on peut dire, c'est qu'un noyau quinonique est nécessaire, comme l'a démontré BRISSEMORET (5).

Dans une étude comparée des rhubarbes de Chine, d'Autriche et d'Angleterre et de produits voisins (Racines des *Rumex Nepalensis, palustris, obtusifolius* et de la chrysarobine). O. HESSE (6) prétend avoir retrouvé dans la rhubarbe de Chine, à côté de l'acide chrysophanique de l'émodine et de la rhéine, deux produits qui n'avaient pas encore été signalés à savoir l'acide méthylchrysophanique $C_{16}H_{12}O_4$ et le rhabarbérone $C_{15}H_{10}O_5$.

Toutefois l'auteur n'a pas isolé l'acide méthylchrysophanique, il a simplement constaté la présence d'un groupement méthoxyle par la méthode de ZEISEL.

---

(1) PEDERSEN : *Beiträge zur Kenntnis der Aloe.* Arch. der Pharm. 1898, p. 200.

(2) ESSLEMONT : Arch. f. exp. Path. Leipzig, 1899.

(3) AWENG : Journal Suisse de Chimie et de Pharm. 1898, N° 40, p. 477.

(4) TSCHIRCH : *Les drogues contenant de l'oxyméthylanthraquinone et la détermination de leur valeur.* Journ. Suisse de Chimie et de Pharm., 1904, n°s 20 et 21.

(5) BRISSEMORET : *Le groupement fonctionnel eccoproticophore de quelques purgatifs organiques.* Bull. des sciences pharmacolog. 1903, p. 17.

(6) O. HESSE : *Ueber Rhabarberstoffe und damit verwandte Körper.* Liebig's Annalen. 1899, Bd. 309, S. 32.

HUNKEL (1) a confirmé l'existence dans la rhubarbe, du glucoside cristallisé que nous avons isolé en 1898 (2). Il l'a obtenu par une méthode à l'acétone analogue à celle que nous avons décrite. D'après l'auteur ce glucoside fournit toujours, par hydrolyse, à côté de l'acide chrysophanique, de l'émodine et peut être de la rhéine, ce qui indique la présence de glucosides de ces oxyméthylanthraquinones, et il affirme qu'il n'y a pas moyen de les séparer par cristallisation. Comme nous le verrons plus loin, c'est là une erreur, on peut arriver à avoir un glucoside ne contenant plus ni émodine ni rhéine, par simple cristallisation, mais il faut faire cristalliser le produit un très grand nombre de fois, jusqu'à ce qu'il ne se dissolve plus du tout dans le carbonate de sodium.

Nous avions dit du reste, dans notre note, que les produits de l'hydrolyse du glucoside que nous avions réussi à isoler, étaient insolubles dans le carbonate de sodium, ce qui démontre qu'ils ne contenaient ni émodine ni rhéine.

HUNKEL a prouvé aussi que le chrysophane de KUBLY est un mélange des plus complexe.

AWENG (3) étudie simultanément depuis plusieurs années, les écorces de bourdaine et de cascara sagrada, ainsi que le séné et la rhubarbe.

Il a publié déjà un nombre considérable de notes et quoiqu'il ait dépensé une grande somme de travail, il n'a guère réussi à faire avancer la question. Cela tient, en partie tout au moins, à ce qu'il n'a pas isolé un seul corps pur et à ce qu'il considère, ou paraît considérer comme tels des produits qui sont manifestement des mélanges. De plus, pour la rhubarbe, il ne tient pas compte des tannoides. Il n'est pas surprenant que dans ces conditions il ait dû modifier plusieurs fois sa manière de voir.

AWENG estime qu'il existe dans la rhubarbe deux classes de glucosides.

Les uns sont solubles dans l'eau, ce sont les glucosides primaires, les autres y sont insolubles, ce sont les glucosides secondaires.

Il y a deux glucosides primaires : l'un l'acide frangulique, se dédouble par hydrolyse en sucre et deux produits, la frangularhamnétine et un corps insoluble dans tous les dissolvants, sauf dans les alcalis qui le

(1) HUNKEL : *Contribution to the chemistry of rhubarb.* Pharm. Arch. Nov. 1900, p. 201.

(2) E GILSON : l c.

(3) AWENG : Journ. de Pharm. f. Els-Lothr. 1897, p. 183. — Journ. Suisse de Chem. et Pharm. 1898, p. 445. — Pharm. Centralbl., 1899, S. 323. — Apoth. Ztg., 1899, No 99, S. 747; 1900, No 63, S. 537, No 98, S. 853; 1901, No 29, S. 257, No 61, S. 538. — Pharm. Centralh. No 31, 1901, S. 467. — Apoth. Ztg., 1901, No 93, S. 829; 1902, No 49, S. 422;. No 44, S. 372.



dissolvent en donnant un liquide jaune, comme la frangularhamnétine.

L'autre, le glucoside double, se scinde par ébullition de sa solution alcoolique additionnée d'acide acétique, en acide frangulique et pseudofranguline. Celle-ci est également un glucoside, par dédoublement elle fournit de l'émodine. La gélatine précipitant le glucoside double de sa solution, l'auteur estime qu'il existe dans la rhubarbe à l'état de combinaison avec le tannin.

Les glucosides secondaires qui sont insolubles dans l'eau, sont solubles dans les alcalis, par hydrolyse ils donnent du sucre, de l'acide chrysophanique, de l'émodine et de la frangularhamnétine.

Tschirch et Heuberger(1) ont fait une analyse méthodique de la rhubarbe en épuisant son extrait alcoolique successivement par l'éther, l'acétone, un mélange de benzène et d'alcool et enfin par l'eau. La rhubarbe épuisée à l'alcool a été ensuite extraite par l'eau additionnée de 5 °/o d'ammoniaque. Les auteurs ont confirmé ainsi l'existence dans la rhubarbe de deux groupes de principes : les tannins ou tannoides qu'ils appellent rhéotannoglucosides, et les glucosides des oxyméthylanthraquinones, qu'ils appellent rhéoanthraglucosides. Ils n'ont isolé aucun de ces produits à l'état pur.

Ils ont en outre signalé la présence dans la rhubarbe d'une nigrine, la rhéonigrine.

D'après Tschirch les nigrines sont des produits noirs, amorphes insolubles dans l'eau, l'alcool, l'éther, le toluène, le chloroforme et l'acide acétique glacial, solubles dans les alcalis. Ils les considèrent comme des produits de polymérisation des oxyméthylanthraquinones ou de leurs glucosides.

Dans une étude(2) sur les tannoides de la rhubarbe de Chine, nous avons démontré que ceux-ci avaient une composition très complexe et très intéressante, en effet nous en avons isolé trois corps bien définis dont deux étaient inconnus. Ce sont :

1° La glucogalline, glucoside se dédoublant par hydrolyse en d. glucose et acide gallique.

2° La tétrarine, glucoside particulièrement intéressant fournissant par hydrolyse quatre produits définis, du d. glucose, de l'acide gallique, de

(1) Tschirch und Heuberger : *Untersuchungen über den chinesischen Rhabarber.* Journ. Suisse de Chem. et Pharm. N° 25, 1902, p. 282; Arch. der Pharm. 1902, S. 596.

(2) E. Gilson : *De la présence des acides gallique et cinnamique dans la rhubarbe de Chine.* Revue Pharm. juillet 1902; *Contribution à l'étude des tannoides. Les tannoides de la rhubarbe de Chine.* Bull. de l'Acad. Royale de Médecine de Belgique, séance du 27 décembre 1902.



l'acide cinnamique et de la rhéosmine, corps qui n'avait pas encore été isolé jusqu'à ce jour.

3° Une catéchine identique à celle que l'on a extraite du cachou. La catéchine se transformant facilement en acide cachoutannique, qui l'accompagne toujours dans les drogues, on doit admettre que la racine de rhubarbe sèche en contient également plus ou moins, suivant les circonstances.

Les tannoides de la rhubarbe de Chine ne sont donc pas constitués exclusivement par des glucotannoides, comme on l'avait cru jusque dans ces derniers temps.

Dans une note ultérieure (1) nous avons fait connaître, que la racine de rhapontique contenait un glucoside spécial, la ponticine, qui se dédouble par hydrolyse en pontigénine et glucose.

La ponticine trouvera vraisemblablement sa place parmi les glucotannoides. Elle paraît remplacer dans la racine de rhapontique, les tannoides qui ont été isolés de la rhubarbe de Chine.

Nous avons également pu extraire de la rhapontique des glucosides jaunes cristallisés dérivants des oxyméthylanthraquinones.

Il nous reste à signaler, pour terminer, les recherches de TSCHIRCH (2) et EYKEN (3) sur les racines et rhizomes des *Rheum palmatum B. Tanguticum* et *Rheum officinale* cultivés à Berne, dans le but de déterminer l'espèce qui fournit la rhubarbe de Chine. Dans la partie chimique de leur travail, les auteurs ont recherché les oxyméthylanthraquinones et ils ont constaté que les rhizomes du *Rheum palmatum* contenaient tous les dérivés dont la présence a été signalée dans la rhubarbe de Chine à savoir : l'acide chrysophanique, l'acide méthylchrysophanique, l'émodine, l'isoémodine et la rhéine, et que les racines et rhizomes du *Rheum officinale* renfermaient les mêmes dérivés de l'anthraquinone, à l'exception toutefois, de l'émodine fondant à 250° dont ils n'ont pu constater la présence.

Aperçu de l'état de la question.

Dans les pages qui précèdent nous avons résumé, aussi fidèlement que possible, les principaux travaux dont la rhubarbe a été l'objet. Cet

(1) E. GILSON : *Sur un nouveau glucoside, la ponticine.* Bull. de l'Académie royale de Médecine de Belgique, 28 mars 1903.

(2) TSCHIRCH : *Studien über den Rhabarber und seine Stammpflanze.* Separatabdruck aus der Festschrift Hofrat Prof. D. August Emil Ritter Vogl von Fermheim. Wien 1904.

(3) EYKEN : *Onderzoek van in Bern gecultiveerde rhubarber.* Pharm. Weekblad, 1904, N° 9, p. 178.

exposé ayant pris, par la force même des choses, un développement considérable, nous croyons qu'il n'est pas superflu d'indiquer brièvement ici l'état actuel de la question.

Lorsque nous avons entrepris l'étude de la rhubarbe, c'est-à-dire au commencement de 1898, nos connaissances relatives à sa composition chimique étaient encore bien rudimentaires. A cette époque on avait constaté la présence dans cette drogue de produits de la nature des tannins, et on en avait isolé à l'état plus ou moins pur, trois corps, l'acide chrysophanique, l'émodine et la rhéine. On savait de plus, que tout au moins pour une bonne part, ces oxyméthylanthraquinones n'existaient pas à l'état libre ou n'étaient pas préformés dans la rhubarbe. D'après certains auteurs, ils se formaient par hydrolyse de glucosides, d'après d'autres au contraire, ils prenaient naissance par oxydation d'un corps qui n'avait pas encore été isolé.

Quant à l'action purgative de la rhubarbe, elle avait été attribuée à des produits divers, dont plusieurs sont manifestement des mélanges de composition très complexe, tel l'acide cathartique de KUBLY et DRAGENDORFF. Notons cependant que de nombreux auteurs tels que GEIGER, DULK, BRANDES, SCHROFF, KOBERT, etc. avaient attribué cette action spéciale à l'acide chrysophanique, ou à des mélanges de corps jaunes qui sont, comme l'avaient démontré LIEBERMANN et FISCHER, des oxyméthylanthraquinones.

Les points les plus intéressants n'étaient donc pas élucidés et trois questions importantes se posaient.

1° Quelle est la nature des tannoides contenus dans la rhubarbe de Chine?

2° A quels principes doit-elle ses propriétés purgatives?

3° Sous quelle forme les dérivés du méthylanthraquinone s'y rencontrent-ils?

Pour résoudre ces questions d'une façon définitive, il n'y avait, à notre avis, qu'une seule méthode irréprochable : il fallait isoler à l'état pur et étudier les principaux constituants de la rhubarbe.

La première de ces questions a été résolue de cette façon par nous(1), dans notre travail sur les tannoides de la rhubarbe de Chine. Quant à la seconde, elle en est actuellement encore à peu près au point où nous l'avons laissée par la publication de notre communication préliminaire sur les principes actifs de la rhubarbe(2).

(1) E. GILSON : Bull. de l'Académie royale de Médecine de Belgique. Séance du 27 décembre 1902.

(2) E. GILSON : Revue Pharm. T. V. juin 1898.



En effet, depuis cette époque, on n'a plus isolé de corps pur. Toutefois les travaux d'AWENG et de TSCHIRCH qui ont définitivement établi, que l'acide chrysophanique et l'émodine jouissaient de propriétés purgatives, combinés avec la découverte que nous venions de faire du glucoside de l'acide chrysophanique, permettaient de prévoir que l'action purgative de la rhubarbe était due, tout au moins en partie, à des glucosides dérivés des oxyméthylanthraquinones.

Pour vérifier cette hypothèse, il fallait donc chercher à isoler les glucosides

Enfin, pour résoudre la troisième question, il fallait s'efforcer d'obtenir les dérivés du méthylanthraquinone inaltérés, c'est-à-dire tels qu'ils se trouvent dans la rhubarbe.

C'est là le but des recherches dont nous publions aujourd'hui les résultats.

Premières recherches.

Nos premières recherches ont été faites avec du produit obtenu, d'abord par la méthode que nous avons décrite précédemment(1), puis par le procédé suivant qui en diffère quelque peu.

La rhubarbe en poudre, introduite dans un percolateur, est extraite à trois reprises par l'acétone à froid, ce qui la débarrasse d'une bonne partie des tannoides. La poudre, encore humectée d'acétone, est placée ensuite dans un extracteur et épuisée à l'acétone bouillant. On filtre les solutions chaudes, puis on les abandonne au repos. Après plusieurs jours, on recueille sur un filtre le précipité jaune qui s'est formé, on le lave à l'acétone, on le sèche et on le pulvérise. On l'épuise alors, à plusieurs reprises, par l'éther acétique bouillant jusqu'à ce que celui-ci ne dissolve presque plus rien. Par refroidissement des solutions dans l'éther acétique, il se forme un précipité jaune que l'on recueille sur un filtre, que l'on sèche et que l'on fait finalement cristalliser dans l'alcool méthylique.

On peut encore obtenir une nouvelle quantité de produit, en dissolvant dans l'alcool méthylique, la portion insoluble dans l'éther acétique et en précipitant cette solution par trois volumes d'éther. Il suffit alors de distiller l'éther et une partie de l'alcool méthylique pour voir cristalliser les glucosides par refroidissement du liquide. Le produit obtenu par ce deuxième procédé, est quelque peu différent de celui qui a été préparé par dissolution dans l'éther acétique, il est en effet un peu plus soluble dans les solutions de carbonate de sodium.

---

(1) E. GILSON : *Les principes actifs de la rhubarbe.* Revue Pharm., juin 1898.



Pour préparer des corps purs avec ce produit, que nous considérions comme un mélange de glucosides, nous avons essayé d'abord d'obtenir une séparation par cristallisation. A la suite de nombreux essais, nous nous sommes arrêté à l'emploi de l'alcool méthylique comme dissolvant. Après plusieurs semaines de cristallisations journalières dans ce liquide, nous avons obtenu un corps insoluble dans les solutions de carbonate de sodium et dont les produits de dédoublement étaient également insolubles dans ces solutions. Ce corps était identique à celui que nous avons décrit précédemment.

Cependant, après un certain temps, nous avons constaté, que par cristallisation on n'effectuait pas une simple séparation, mais que le produit se modifiait au courant de cette opération, qu'il devenait moins soluble et qu'il donnait lieu à la formation de petites quantités d'un corps rougeâtre insoluble.

Puisque le produit que nous avions en mains était très altérable et qu'il se transformait déjà par cristallisation, nous n'avions aucune garantie de l'avoir isolé sous la forme sous laquelle il se trouve dans la rhubarbe, et par conséquent il était indispensable pour nous d'arriver à obtenir un produit analogue par une méthode encore plus simple que celle que nous avions employée jusqu'alors. Il importait notamment d'éviter, dans les limites du possible, l'action de la chaleur et les cristallisations. Le procédé qui nous apparaissait comme donnant le maximum de garanties d'inaltérabilité, le procédé idéal, c'était celui qui permettrait d'isoler un produit cristallisé par simple concentration, à la température ordinaire, d'une solution obtenue en traitant la rhubarbe à froid, par un dissolvant approprié.

Nous avons été assez heureux pour atteindre ce beau résultat. Cela n'a pas été sans difficultés, et nous n'y sommes arrivé qu'après de longues et patientes recherches, qu'il serait superflu de détailler ici, et au courant desquelles nous avions acquis une connaissance approfondie des principaux constituants de la rhubarbe et de leur manière très spéciale de se conduire en présence des dissolvants.

Nous avions reconnu notamment que si on ajoute une grande quantité d'éther, par exemple trois volumes, à une solution méthylique des glucosides jaunes(1) impurs et si on filtre pour séparer le précipité brun

(1) Nous désignerons souvent sous cette appellation de, *glucosides jaunes*, les glucosides dérivés des oxyméthylanthraquinones par opposition aux glucotannoides qui sont incolores.



noirâtre qui s'est déposé, on obtient par concentration de la solution, des glucosides cristallisés et de très belle apparence.

Nous basant sur cette observation, nous espérions arriver à notre but en extrayant la rhubarbe par un mélange, en proportions convenables, d'alcool méthylique et d'éther.

Nous avons donc institué une série d'expériences avec des mélanges d'alcool méthylique et d'éther en proportions différentes. Nous avions employé d'abord un mélange d'une partie d'alcool méthylique et de trois parties d'éther, c'est-à-dire un mélange en proportions identiques à celles qui nous avaient donné un produit cristallin, dans l'expérience que nous avons mentionnée plus haut. Mais notre espoir a été déçu et contrairement à notre attente, dans aucun cas, nous n'avons obtenu de cristaux.

Nous nous sommes démandé alors, si la cristallisation n'était pas empêchée par la présence de certains tannoides, qui passaient en solution dans les mélanges d'alcool méthylique et d'éther, et comme nous savions que ces tannoides étaient plus facilement solubles dans ces mélanges, que les glucosides des oxyméthylanthraquinones, nous avons pensé, qu'en extrayant d'abord la rhubarbe par des mélanges très riches en éther, on pourrait enlever suffisamment de tannoides pour que la cristallisation des glucosides jaunes puisse se faire.

En effet, les choses paraissent bien se passer ainsi, car si on extrait la rhubarbe d'abord par de l'éther contenant 5 °/₀ d'alcool méthylique, puis par des liquides de plus en plus riche en alcool méthylique, on obtient, par simple concentration, des solutions, des glucosides jaunes cristallisés.

La marche à suivre était donc toute indiquée.

Nous avons donné le nom de *rhéopurgarine* au produit ainsi obtenu et qui représente, comme nous le verrons plus tard, le principe purgatif de la rhubarbe tel qu'il est contenu dans cette drogue, ou aussi peu modifié qu'il est matériellement possible de l'obtenir.

Préparation de la rhéopurgarine.

La rhubarbe en poudre est introduite dans un percolateur, puis additionnée d'une quantité convenable d'un mélange de cinq parties, en volume, d'alcool méthylique et de quatre-vingt quinze parties d'éther. Le lendemain on laisse s'écouler la solution et on la remplace par une nouvelle quantité de liquide éthéroalcoolique. On s'arrange de manière à ce que la poudre soit constamment recouverte de liquide. On distille ensuite la solution et on la concentre jusqu'à consistence très légèrement sirupeuse.



On renouvelle ces extractions tous les jours, jusqu'à ce qu'on s'aperçoive que la quantité d'extrait diminue. On opère alors de la même façon, mais avec de l'éther contenant 10 % d'alcool méthylique, que l'on remplace par de l'éther contenant 15 % du même alcool, lorsqu'on constate une diminution dans la quantité de substance dissoute.

On continue ainsi, en augmentant la proportion d'alcool méthylique de 5 % à la fois, jusqu'à ce que le liquide en contienne 40 %. Il ne convient pas d'aller au-delà.

Après un certain nombre d'extractions, on voit apparaître une poudre cristalline jaune dans les liquides de concentration A partir de ce moment, on exécute les distillations dans le vide, ou plus exactement sous pression réduite.

Ces cristaux jaunes sont généralement les plus abondants dans les solutions contenant 25 à 30 % d'alcool méthylique, mais on constate déjà leur apparition dans les solutions à 10 % et même quelquefois dans les solutions à 5 %.

Après quelques heures de repos des solutions concentrées, on recueille les cristaux sur un filtre et on les lave complètement, d'abord avec un mélange de 25 parties d'alcool méthylique et de 75 parties d'éther, puis à l'éther pur. Enfin on les sèche à la température ordinaire dans un dessiccateur à vide.

Propriétés de la rhéopurgarine.

La rhéopurgarine obtenue par ce procédé, se présente sous forme d'une poudre jaune clair formée de fines aiguilles cristallines.

Si on examine au microscope des cristaux bien formés et relativement volumineux, tels qu'on peut les obtenir par concentration d'une solution méthylique, on constate qu'ils présentent tous le même aspect, qu'ils agissent de la même façon sur la lumière polarisée. Il n'y en a donc qu'une seule espèce.

La rhéopurgarine est inodore, mais possède une saveur amère prononcée. Elle est insoluble dans l'eau froide, assez soluble dans l'eau chaude, par refroidissement elle ne se reprécipite que partiellement, et on obtient une solution jaune d'une saveur amère. Elle est faiblement soluble dans l'alcool absolu ainsi que dans l'alcool méthylique à froid, plus soluble à chaud.

Elle se dissout facilement, surtout à chaud, dans les alcools méthylique et éthylique dilués.

Elle est très peu soluble dans l'acétone et l'éther acétique à froid, assez soluble à chaud.



Son meilleur dissolvant est la pyridine. Elle est insoluble dans l'éther, le chloroforme, le benzène, le toluène.

Un fait digne de remarque c'est sa solubilité dans les acides concentrés minéraux et organiques.

Elle se dissout facilement dans les acides sulfurique, phosphorique, chlorhydrique et nitrique concentrés.

Dans l'acide sulfurique, sa solution est rouge sang, dans l'acide phosphorique elle est jaune. Dans l'acide chlorhydrique sa solution ne persiste que quelques secondes, le liquide se trouble bientôt par suite de la mise en liberté d'oxyméthylanthraquinones. Le même phénomène se produit avec les acides nitriques à 30 et 65 °/₀, toutefois, la précipitation est moins rapide, le trouble n'apparaît qu'après un quart d'heure ou une demi-heure. Avec l'acide nitrique à 96 °/₀, la solution est rougeâtre et persistante.

Elle est très soluble dans l'acide formique, assez soluble dans l'acide acétique glacial à froid, plus soluble à chaud, davantage encore dans l'acide dilué à 80 °/₀.

Elle se dissout, quoiqu'assez difficilement à froid, mais aisément à chaud, dans les solutions concentrées des acides lactique, tartrique et citrique, par refroidissement elle ne se reprécipite que partiellement.

Elle se dissout, surtout facilement à chaud, dans les solutions concentrées d'acide gallique. Elle est également soluble dans les solutions de glucogalline et de tannin. Si l'on ajoute une solution de tannin à sa solution aqueuse, il se forme un précipité qui se dissout dans un excès de réactif.

Enfin, elle se dissout très facilement, en donnant une solution d'une rouge intense, dans les alcalis caustiques, dans l'ammoniaque, dans le carbonate de sodium, toutefois cette dernière solution n'est pas complète, il reste un très léger résidu insoluble, de plus, après un certain temps, le liquide se trouble et il se forme un précipité. La précipitation se continue lentement pendant plusieurs semaines.

Nous attirons tout spécialement l'attention sur la solubilité de la rhéopurgarine dans les solutions d'acides organiques, de tannin, de glucogalline, etc. Cette particularité explique d'abord, comment il se fait que la rhéopurgarine passe en solution dans l'eau lorsqu'on traite la rhubarbe par ce dissolvant; elle nous donne ensuite la clef de nombreuses erreurs commises par les auteurs, qui ont étudié la rhubarbe et ont tenté d'isoler son principe purgatif; enfin elle constitue une indication dont il y aura lieu de tenir compte dans l'étude de l'action de la rhéopurgarine.



Action purgative de la rhéopurgarine.

La rhéopurgarine administrée comme telle, en cachets, sans aucune addition de substance étrangère capable de faciliter ou de retarder son absorption, purge légèrement et sans douleur à la dose de 0,40 à 0,50 gr. Des expériences précises devront déterminer les conditions dans lesquelles elle agit le plus favorablement.

On peut affirmer à priori, que son action sera différente de celle de la rhubarbe, dans laquelle elle est associée à toute une série de produits, et dont l'action médicamenteuse n'est, nécessairement, que la résultante de l'action physiologique de ses constituants.

Parmi les produits qui accompagnent la rhéopurgarine dans la rhubarbe, il en est qui semblent jouer un rôle spécial, en modifiant les conditions dans lesquelles elle agit. Ce sont d'abord les corps qui la rendent soluble dans l'eau, (glucogalline, acide gallique, etc.); puis les mucilages et les matières pectiques qui sont abondants dans la drogue et qui, d'après SCHMIEDEBERG, renforcent l'action purgative du principe actif des purgatifs végétaux.

Si nous avions lieu de croire que la rhéopurgarine était constituée par les glucosides des oxyméthylanthraquinones, qu'on avait obtenus à l'état libre en partant de la rhubarbe, nous n'en avions cependant pas la preuve, ces glucosides pouvant se former aux dépens de la rhéopurgarine par oxydation ou de toute autre façon. De plus, nous pouvions avoir affaire à un mélange ou à une combinaison de glucosides, ou bien encore à des glucosides complexes. Il importait donc de soumettre la rhéopurgarine à une étude chimique approfondie. Ce sera là l'objet du chapitre suivant.

Étude chimique de la rhéopurgarine.

Dans cette étude, après avoir constaté la présence de glucosides de l'oxyméthylanthraquinone dans la rhéopurgarine, nous identifierons les produits de son hydrolyse, puis nous séparerons et nous étudierons les glucosides, enfin nous examinerons les questions suivantes :

1° La rhéopurgarine contient-elle les glucosides préformés, ou bien ceux-ci se forment-ils à ses dépens par oxydation ou par une autre réaction?

2° La rhéopurgarine est-elle constituée exclusivement par des glucosides?

3° La rhéopurgarine est-elle une combinaison ou un simple mélange de glucosides?

Recherche des glucosides. — Une petite quantité de rhéopurgarine a été



soumise, pendant quelques minutes, à l'ébullition avec de l'acide sulfurique dilué. Après refroidissement le liquide trouble a été agité avec du benzène, celui-ci a dissout le précipité et s'est coloré en jaune intense. La solution benzénique décantée a été ensuite agitée avec une solution de soude caustique, celle-ci a pris immédiatement une coloration rouge qui indique la présence des oxyméthylanthraquinones. Quant à la solution aqueuse acide, elle nous a donné les réactions des sucres réducteurs.

La rhéopurgarine contient donc des glucosides d'oxyméthylanthraquinones.

Identification des produits de l'hydrolyse de la rhéopurgarine.

Préparation du sucre.

10 grammes de rhéopurgarine sont additionnés de 500 cm³ d'alcool à 94° et de 500 cm³ d'acide sulfurique dilué à 3 % et le mélange est soumis, pendant une demi-heure, à l'ébullition dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant. Après refroidissement, on filtre pour séparer le précipité des oxyméthylanthraquinones, et on agite le liquide jaunâtre avec de l'éther pour enlever les dernières traces de ces corps. On neutralise ensuite la solution acide incolore par du carbonate de plomb, on concentre la solution jusqu'à petit volume et on l'additionne de deux volumes d'alcool à 94°. Le lendemain on filtre la solution, on l'évapore à consistance légèrement sirupeuse et on l'abandonne à la cristallisation.

Lorsque le produit s'est entièrement pris en une masse cristalline, on le purifie par cristallisation dans l'alcool méthylique, puis on le sèche à 50°.

Identification du sucre. — Détermination du pouvoir rotatoire spécifique.

Nous avons fait cette détermination entre 17 et 20°, avec une solution à 10 % et dans un tube de 20 centim. Le sucre présentant le phénomène de la multirotation, nous n'avons polarisé que 24 heures après la préparation de la solution. Nous avons trouvé $(\alpha_D) = 52{,}60$.

Tollens indique pour le d. glucose anhydre $(\alpha_D) = 52{,}74$.

Osazone.

Nous avons préparé l'osazone par l'acétate de sodium et le chlorhydrate de phénylhydrazine par la méthode connue. Après cristallisation dans l'alcool, l'osazone fond vers 204°.

L'osazone du d. glucose fond vers 204—205°.

ACTION DE L'ACIDE NITRIQUE.

Oxydé par l'acide nitrique, le sucre fournit de l'acide saccharique. Les dosages du métal dans le saccharate d'argent ont donné les résultats ci-dessous :

	I.	II.	Calculé pour : $C_6H_8O_8Ag_2$
Substance	0,2082	0,3364.	
Argent	0,1058	0,1708	
Argent °/₀	50,81	50,77	50,87 °/₀.

Le sucre qui se forme par hydrolyse de la rhéopurgarine est donc exclusivement du d. glucose, comme le démontre plus particulièrement, la détermination de son pouvoir rotatoire spécifique. .

Identification des oxyméthylanthraquinones.

PRÉPARATION DES OXYMÉTHYLANTHRAQUINONES.

En donnant plus haut le procédé de préparation du sucre, nous avons indiqué indirectement la façon d'obtenir les oxyméthyanthraquinones. Ceux-ci, en effet, ont été mis en liberté par ébullition des glucosides avec l'acide sulfurique dilué, il se sont précipités et ils ont été séparés par filtration de la solution sucrée. Il a donc suffi de laver le précipité et de le sècher pour les obtenir à l'état pur.

Propriétés de quelques oxyméthylanthraquinones.

Avant d'exposer la marche que nous avons suivie pour séparer et identifier les différents oxyméthylanthraquinones, nous croyons qu'il est nécessaire d'indiquer les propriétés que l'on a attribuées à ceux d'entre eux dont la présence a été signalée dans la rhubarbe

Cela nous paraît d'autant plus indispensable, que nous devrons rectifier plusieurs erreurs et que les différents auteurs ne sont pas d'accord sur certaines de ces propriétés, notamment sur les points de fusion.

Ces divergences peuvent être attribuées à des causes diverses, d'abord à l'existence assez probable d'isomères, ensuite à la polymérisation ou à la condensation possible des produits ; enfin et principalement, aux difficultés, quasi insurmontables, que l'on rencontre lorsqu'il s'agit de séparer les uns des autres certains de ces corps. Ce qui le prouve à toute évidence, c'est qu'on n'est pas encore parvenu à séparer l'acide chrysophanique de l'acide méthylchrysophanique, qui d'après HESSE, l'accompagne toujours.



Les différents oxyméthylanthraquinones qui ont été retrouvés dans la rhubarbe, sont, par ordre chronologique :

1° L'acide chrysophanique;

2° L'émodine;

3° La rhéine;

4° L'acide méthylchrysophanique;

5° Le rhabarbérone ou isoémodine.

Acide chrysophanique.

En 1843, ROCHLEDER et HELDT (1) ont donné le nom d'acide chrysophanique à un corps cristallin jaune, qu'ils avaient isolé d'un lichen, le *Parmelia parietina.*

L'année suivante, SCHLOSSBERGER et DÖPPING (2) réussirent à isoler de la rhubarbe un produit qu'ils considérèrent comme identique à l'acide chrysophanique de ROCHLEDER et HELDT.

La détermination de la formule de ce prétendu acide a donné lieu à de nombreuses discussions; plusieurs furent proposées et la question ne paru définitivement tranchée, que lorsque LIEBERMANN et FISCHER (3) eurent démontré, que l'acide chrysophanique de la rhubarbe contenait un dioxyméthylanthraquinone $C_{15}H_{10}O_4$.

En 1895, HESSE (4) ayant repris l'étude du corps jaune contenu dans le *Parmelia parietina,* reconnu que celui-ci n'était pas un dioxyméthylanthraquinone, qu'il ne méritait donc pas le nom d'acide chrysophanique, au sens que l'on donnait à ce mot, depuis les travaux de LIEBERMANN et FISCHER. Il a appelé ce corps jaune *Physcion,* parce qu'il avait constaté qu'il ne jouissait pas de propriétés acides et qu'il était identique à l'acide physcique, qui avait été isolé par PATERNO (5) d'un lichen croissant sur les orangers en Sicile.

Le physcion, qui renferme un groupement méthoxyle, a pour formule $C_{15}H_9O_4(OCH_3)$.

Rappelons encore que, d'après O. HESSE (6), l'acide chrysophanique est toujours accompagné dans la rhubarbe de l'acide méthylchrysophanique.

On appelle donc aujourd'hui acide chrysophanique le dioxyméthyl-

(1) ROCHLEDER und HELDT : Ann. Chem. Pharm. Bd. 48, 1843, S. 12.

(2) SCHLOSSBERGER und DÖPPING : Ann. Chem. Pharm. Bd. 50, 1844, S. 215.

(3) LIEBERMANN und O. FISCHER : Ber. deutsch. chem. Ges. Bd. 8, S. 1102.

(4) O. HESSE : Liebig's Ann. Bd. 284, S. 177, 1895.

(5) PATERNO : Gaz. chim. V, 12. p. 254.

(6) O. HESSE : Liebig's Ann. Bd. 284, S. 177, 1895.

anthraquinone, $C_{15}H_{10}O_4$. Il peut être représenté par la formule de structure suivante :

```
          CH3                 OH
           |                   |
          C                   C
       //   \       CO      /   \\
   H—C       C  /       \  C       C—H
     |       ||            ||      |
   H—C       C  \       /  C       C—H
       \\   /       CO      \   //
          C                   C
          |                   |
          H                   OH
```

Toutefois, il ne faut attacher qu'une valeur relative à la position du groupement méthyl et des hydroxyles, car en réalité celle-ci est inconnue.

L'acide chrysophanique cristallise de l'acide acétique glacial en plaques ou en aiguilles souvent groupées en étoiles. Il est insoluble dans l'eau, soluble dans les alcools éthylique et méthylique, ainsi que dans l'acétone, l'éther, le chloroforme, l'éther acétique, le benzène, le toluène et l'éther de pétrole. Il se dissout facilement dans les alcalis caustiques, ces solutions possèdent une belle coloration rouge; il est insoluble dans les carbonates alcalins.

On est loin d'être d'accord sur la température à laquelle il fond. WARREN DE LA RUE et HUGO MULLER(1) d'une part et LIEBERMANN et SEIDLER(2) d'autre part, renseignent cependant le même point de fusion, 162° pour l'acide chrysophanique obtenu au moyen de la chrysarobine; l'acide chrysophanique du séné fond, d'après KEUSSLER(3), entre 175 et 180°, d'après TSCHIRCH et HIEPE(4) à 172°. HESSE(5) a renseigné successivement les points de fusion de 178°, 182°, 184° et 186—188°. HUNKEL(6) indique, pour le produit purifié par sublimation fractionnée, 186°, et GRANDIS(7) a obtenu, par des cristallisations et des sublimations répétées, un produit fondant à 191°.

D'après HESSE (8) le point de fusion de l'acide chrysophanique serait

(1) WARREN DE LA RUE und HUGO MULLER : l. c.

(2) LIEBERMANN und SEIDLER : Ber. d. d. chem. Ges. XI, S. 1603.

(3) KEUSSLER : Pharm. Zeitschr. für Russland. 1878, S. 297.

(4) HIEPE : Arch. der Pharm. Bd. 238, S. 435, 1900.

(5) O. HESSE : Pharm. Journ. Trans. 1895, p. 325; Liebig's Ann. Bd. 309, 1899, S. 36 und 59.

(6) HUNKEL : Pharm. Arch. Vol. 3, No 11, Nou. 1900, p. 201.

(7) GRANDIS : Chem. Centralbl. I, S. 592.

(8) O. HESSE : l. c., S. 35.

de 186 à 188°. Lorsqu'il fond plus bas, c'est qu'il contient de l'acide méthylchrysophanique. Un produit fondant à 162° et analysé par l'auteur contenait 28,2 % de ce dernier corps.

Acide méthylchrysophanique.

Ce corps qui serait l'éther méthylique de l'acide chrysophanique, comme le montre la formule ci-dessous,

```
          CH3                    O—CH3
           |                       |
          //C\       CO       /C\\
    H—C       C/         \C        C—H
      |       ||           ||        |
    H—C       C\         /C        C—H
          \\C/       CO       \C//
            |                   |
            H                   OH
```

n'a pas été isolé. HESSE a conclu à son existence parce qu'il avait constaté la présence d'un méthoxyle dans l'acide chrysophanique impur, tel qu'on l'extrait de la rhubarbe Cette manière de voir de HESSE a été adoptée depuis, par les différents auteurs qui ont étudié l'acide chrysophanique.

Emodine.

L'émodine est le trioxyméthylanthraquinone. La formule ci-dessous nous fait voir les relations qui existent entre elle et l'acide chrysophanique. Toutefois, il faut tenir compte que, comme pour ce dernier, la position du groupe méthyle et des hydroxyles n'est pas établie.

```
          CH3                    OH
           |                      |
          //C\       CO       /C\\
    H—C       C/         \C        C—H
      |       ||           ||        |
    H—C       C\         /C        C—H
          \\C/       CO       \C//
            |                   |
            OH                  OH
```

L'émodine cristallise de l'acide acétique dilué avec une molécule d'eau de cristallisation. Elle est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, le benzène et le toluène, peu soluble dans l'éther de pétrole. Elle se dissout facilement dans les solutions de carbonates alcalins.

On lui a attribué successivement toute une série de points de fusion qui varient entre 212 et 257°.

En 1876, LIEBERMANN et WALDSTEIN(1) ont indiqué le point de fusion de 257° pour l'émodine de l'écorce de bourdaine. Cette indication paraît avoir échappé à la plupart des auteurs, qui depuis se sont occupés de cette question, car ils ont tous renseigné des points de fusion moins élevés. Nous avons relevé successivement les températures suivantes :

245° pour l'émodine de l'écorce de bourdaine [AWENG(2)].

216° pour l'émodine des aloès des Barbades et du Cap [PEDERSEN(3)].

223—224° pour l'émodine de l'aloès [OESTERLE(4)].

250° pour l'émodine de l'écorce de bourdaine [OESTERLE(5)].

254—255° pour l'émodine du *Rhamnus cathartica* [TSCHIRCH et POLACCO(6)].

212° pour l'émodine de l'*Aloe ferox* [ASCHAN(7)].

250° pour l'émodine du *Rheum palmatum* [TSCHIRCH et EYKEN(8).]

Ajoutons qu'il paraît exister deux émodines, l'une que l'on rencontre dans l'aloès et qui fond à 216° d'après TSCHIRCH et PEDERSEN(9), à 223—224° d'après OESTERLE(10), l'autre qui a été isolée de l'écorce de bourdaine et de la rhubarbe et qui fond vers 250°.

Rhabarbérone ou isoémodine.

Ce corps a été retrouvé d'abord par HESSE(11), dans la rhubarbe de Chine, puis par TSCHIRCH et EYKEN(12), dans les racines des *Rheum palmatum* et *officinale* cultivés à Berne. Il se distingue des autres émodines par son point de fusion qui est de 212°.

Rhéine.

D'après O. HESSE(13), qui l'a découverte dans la rhubarbe de Chine, la rhéine serait la tétraoxyméthylanthraquinone. Tel n'est pas l'opinion de

---

(1) LIEBERMANN und M. WALDSTEIN : Ber. d. d. chem. Ges. 1876, S. 1775.
(2) AWENG : Schw. Wochen, für Chem. und Pharm. 1898, S. 446.
(3) PEDERSEN : Arch. d. Pharm. Bd. 236, 1898, S. 206.
(4) OESTERLE : Arch. d. Pharm. Bd. 237, 1899, S. 700.
(5) OESTERLE : l. c.
(6) TSCHIRCH u. POLACCO : Arch. der Pharm. Bd. 238, 1900, S. 473.
(7) ASCHAN : Arch. d. Pharm. Bd. 241, 1903, S. 348.
(8) TSCHIRCH u. EYKEN : l. c., p. 104.
(9) TSCHIRCH u. PEDERSEN : l. c., p. 200.
(10) OESTERLE : l. c., S. 699.
(11) O. HESSE : l. c., p. 42.
(12) TSCHIRCH et EYKEN : l. c., S. 106—110—111.
(13) O. HESSE : Pharm. Journ. Trans. 1895, p. 325.



Tschirch et Heuberger (1), qui pensent qu'elle serait plutôt l'éther méthylénique d'un tétraoxyméthylanthraquinone.

Voici les deux formules qui ont été proposées :

Formule de Hesse.

```
        CH3                   OH
         |                     |
        C                     C
      //  \       CO        /  \\
H—C        C              C      C—OH
  |        ||             ||     |
H—C        C              C      C—OH
      \\  /       CO        \  //
        C                     C
        |                     |
        H                     OH
```

Formule de Tschirch et Heuberger.

```
         H                    OH
         |                     |
        C                     C
      //  \       CO        /  \\
H—C        C              C      C—OH
  |        ||             ||     |
H—C        C              C      C—O
      \\  /       CO        \  //    |
        C                     C      |
        |                     |      |
        H                     O——————CH2
```

Ne perdons pas de vue cependant que dans ces deux formules, la position des hydroxyles et des groupes méthyle et méthylène est inconnue.

La rhéine cristallise en petites aiguilles jaunes. Elle est très peu soluble dans les alcools méthylique et éthylique, dans l'acétone, l'éther, le chloroforme, le benzène, le toluène, l'éther de pétrole et l'acide acétique glacial. Aucun de ces liquides ne convient pour la faire cristalliser, ils dissolvent trop peu de substance et celle-ci se reprécipite sous forme de granulations. La pyridine est le seul dissolvant organique qui la dissolve facilement tout au moins à chaud. Elle se dissout aussi très bien dans les solutions de carbonates alcalins et dans l'ammoniaque.

La rhéine fond à une température relativement élevée. Dans une première communication Hesse (2) nous dit qu'elle fond au-delà de 280°,

(2) Tschirch et Heuberger : l. c., p. 613.

(2) O. Hesse : Pharm. Journ. Trans. 1895, S. 325.

plus tard (1) il indique comme point de fusion 262—265°. D'après Tschirch et Heuberger (2), là rhéine fond entre 313° et 314° et d'après Oesterle (3) à 314°.

Séparation des oxyméthylanthraquinones provenant du dédoublement de la rhéopurgarine.

Pour séparer d'abord la rhéine et les émodines, des acides chrysophanique et méthylchrysophanique nous nous sommes servi de la solution de carbonate de sodium qui, selon les dires des auteurs, dissout les premières et laisse les seconds insolubles.

Nous avons opéré de la manière suivante : le mélange pulvérulent, provenant de l'action de l'acide à l'ébullition sur la rhéopurgarine, est additionné d'une solution de carbonate de sodium à 2 % et agité fréquemment pendant un jour. On filtre alors la solution, on lave le résidu insoluble avec un peu d'eau, puis on le traite une deuxième fois avec une solution de carbonate de sodium à 2 %, mais cette fois au bain marie, pendant une demi-heure en agitant souvent. Le lendemain on filtre la solution, on lave le résidu insoluble à l'eau jusqu'à élimination complète de carbonate de sodium puis on le sèche. Quant à la solution, elle est ajoutée à celle qui a été obtenue à froid.

Nous avons donc ainsi une solution aqueuse alcaline d'une couleur rouge intense, et qui doit contenir l'émodine, l'isoémodine et la rhéine et un résidu insoluble, dans lequel nous devons rechercher les acides chrysophanique et méthylchrysophanique.

Analyse du résidu insoluble dans le carbonate de sodium.

Recherche des acides chrysophanique et métylchrysophanique.

Ce résidu, après dessication, a été purifié par plusieurs cristallisations dans le benzène.

Nous avons obtenu ainsi un corps cristallisant en petits cristaux jaunes, insoluble dans les solutions de carbonate de sodium, facilement soluble dans les alcalis caustiques, qui prennent une belle coloration rouge.

Ce produit fond vers 164°.

Il contient un groupement méthoxyle, en effet, chauffé avec de l'acide iodhydrique, dans l'appareil de Zeisel, il donne lieu à la production d'iodure d'argent.

(1) O. Hesse : Liebig's Ann., Bd. 309, 1899, S. 43.

(2) Tschirch und Heuberger : l. c., S. 611.

(3) Oesterle : Arch. d. Pharm. Bd. 241, 1903, S. 605.



Ce sont là les propriétés du produit que l'on a désigné, pendant longtemps, sous le nom d'acide chrysophanique, et qui, d'après HESSE, serait un mélange des acides chrysophanique et méthylchrysophanique.

Nous n'avons pas cru devoir tenter de séparer ici ces deux corps, dont la séparation n'a d'ailleurs pas encore été réalisée jusqu'à ce jour. Nous reviendrons du reste plus loin sur ce point. Il nous suffit pour le moment de constater, que le produit qui provenait de l'hydrolyse de la rhéopurgarine, était identique à celui qui a été isolé de la rhubarbe par d'autres méthodes et qu'on considère comme un mélange d'acide chrysophanique et de son éther méthylique.

Analyse de la solution dans le carbonate de sodium.

RECHERCHE DE L'ÉMODINE, DE LA RHÉINE ET DU RHABARBÉRONE OU ISOÉMODINE.

Cette solution est additionnée d'un léger excès d'acide sulfurique dilué, puis chauffée quelques instants au bain-marie pour agglomérer le précipité gélatineux qui s'est formé par l'action de l'acide. Après refroidissement on amène le précipité sur un filtre, on le lave parfaitement à l'eau distillée, puis on le sèche. On introduit ensuite le produit en poudre dans un petit ballon, on l'additionne de trente à quarante fois environ son poids de chloroforme, on fait bouillir le liquide pendant quelques minutes, puis on filtre la solution bouillante. Par refroidissement on voit se former un précipité cristallin. Le résidu insoluble est soumis, à plusieurs reprises, au même traitement au chloroforme bouillant, jusqu'à ce que le liquide ne cristallise plus par refroidissement et ne soit plus que légèrement coloré en jaune.

Ce procédé nous a permis d'obtenir facilement et directement un corps pur. En effet, si on prend les points de fusion des différents précipités, qui se déposent par refroidissement des solutions chloroformiques, on constate que les premiers précipités formés ont des points de fusion différents, mais de plus en plus élevés, tandis que les derniers précipités ont tous le même point de fusion : 256—257°.

Ce produit fondant à 256—257° (sans correction), fond à 262° dans l'appareil de ROTH. Il se présente en cristaux jaune orangé, brillants qui deviennent mats par dessication, ils se dissolvent facilement dans les solutions de carbonate de sodium qu'ils colorent en rouge intense.

Les combustions faites avec le produit séché à 135°, ont donné les résultats suivants :



	I.	II.	Calculé pour : $C_{15}H_{10}O_5$
Substance	0,2003	0,2021	
CO_2	0,4888	0,4931	
Eau	0,0701	0,0703	
C °/o	66,54	66,53	66,66
H °/o	3,89	3,86	3,70

Ce produit est donc de l'émodine dont le point de fusion, observé dans le tube capillaire, est bien de 256—257°, comme l'avait indiqué LIEBERMANN et WALDSTEIN en 1876.

Pour rechercher la rhéine nous avons dissous le résidu insoluble dans le chloroforme, dans la pyridine bouillante, comme l'a indiqué OESTERLE(1) et par refroidissement nous avons obtenu un précipité cristallin. Celui-ci a été lavé à la pyridine, puis à l'alcool méthylique et enfin cristallisé dans ce dernier liquide.

Ce produit se présente en petites aiguilles jaunes fondant vers 314°, il est à peu près insoluble dans les dissolvants neutres, tels que l'alcool, l'éther, le benzène, le chloroforme, etc. Il se dissout facilement dans les solutions de carbonates alcalins, qui prennent une belle coloration rouge. Il se dissout également bien dans la pyridine bouillante.

Les combustions du produit séché à 105° ont donné les résultats que voici :

	I.	II.	Calculé pour : $C_{15}H_8O_6$
Substance	0,2002	0,1857	
CO_2	0,4652	0,4314	
Eau	0,0542	0,0512	
C °/o	63,36	63,35	63,41
H °/o	3,01	3,06	2,81

Ces résultats nous démontrent, que le produit que nous avions isolé était bien de la rhéine et ils tendent à prouver en outre, que celle-ci a pour formule $C_{15}H_8O_6$, comme l'ont indiqué TSCHIRCH et HEUBERGER(2), et non pas $C_{15}H_{10}O_6$, comme le pense HESSE(3). En effet, pour cette dernière formule, nous aurions dû trouver :

(1) OESTERLE : Schw. Wochen. f. Chem. u. Pharm., 1902, S. 601.

(2) TSCHIRCH u. HEUBERGER : l. c., S 611.

(3) O. HESSE : Pharm. Journ. Trans. 1895, p. 325.

C % 62,93
H % 3,49

Il paraîtrait donc que la rhéine n'est pas un tétraoxyméthylanthraquinone.

RHABARBÉRONE OU ISOÉMODINE.

D'après les propriétés qui lui ont été assignées, ce corps devait se trouver dans les premiers précipités ou dans les premières solutions chloroformiques. C'est là que nous l'avons recherché, en faisant recristalliser dans l'alcool les précipités dont le point de fusion était inférieur à 240°, ainsi que les résidus de la distillation des premières solutions chloroformiques.

Il nous a été impossible d'obtenir un produit pur fondant à 212°.

Nous rappellerons à cette occasion, que TSCHIRCH et HEUBERGER (1) n'ont pas retrouvé de rhabarbérone dans la rhubarbe de Chine.

Cependant, nous ne considérons pas la question comme élucidée, la petite quantité de substance dont nous disposions ne nous ayant pas permis de pousser nos recherches suffisamment loin. Nous pouvons néanmoins affirmer, que s'il existe une isoémodine dans la rhubarbe de Chine, celle-ci doit avoir un point de fusion supérieur à 212°.

Nous comptons revenir plus tard sur ce point.

Essai de séparation des glucosides qui constituent la rhéopurgarine.

Nous savons maintenant, que par ébullition avec les acides dilués, la rhéopurgarine se dédouble en fournissant du d. glucose, de l'acide chrysophanique et un corps voisin, (que HESSE considère comme de l'acide méthylchrysophanique), de l'émodine et de la rhéine.

Elle nous apparait donc, à première vue, comme un mélange de différents glucosides, ou de corps donnant naissance à différents glucosides, c'est pourquoi nous nous sommes efforcé d'isoler des glucosides à l'état pur.

Nous avons tenté d'abord d'effectuer cette séparation au moyen des dissolvants les plus divers; mais nous n'avons abouti à aucun résultat et après de nombreuses expériences nous avons dû abandonner ce procédé.

Nous avons essayé alors d'arriver à notre but, par cristallisation, mais comme il fallait s'y attendre, d'après ce que nous avons dit plus haut, nous avons constaté que le produit s'altérait par ce simple traitement.

---

(1) TSCHIRCH und HEUBERGER : l. c., p. 608.



Lorsqu'on fait cristalliser la rhéopurgarine dans le dissolvant qui nous a paru le plus avantageux, l'alcool méthylique, on observe que le produit que l'on sépare par les cristallisations successives, devient de moins en moins soluble dans ce véhicule, ainsi que dans les solutions de carbonate de sodium et en même temps on voit se former de petites quantités d'un produit rougeâtre, très tenu, qui passe facilement au travers des filtres et qui est complètement insoluble dans la plupart des dissolvants neutres.

Si on prolonge suffisamment les cristallisations, on parvient à isoler un corps complètement insoluble dans le carbonate de sodium et qui, hydrolysé par ébullition avec les acides dilués, donne un produit de dédoublement également insoluble dans ce réactif et fondant, suivant les circonstances, entre 160 et 170°. Ce produit contient un groupement méthoxyle.

On a reconnu, à ces propriétés, le mélange qui a été décrit sous le nom d'acide chrysophanique de la rhubarbe.

Si on examine les alcools méthyliques mères, on constate qu'ils contiennent un mélange de glucosides, les uns solubles, les autres insolubles dans les solutions de carbonate de sodium. Les premiers fournissent, par hydrolyse, de l'émodine, de la rhéine et de l'acide chrysophanique, les seconds principalement de l'acide chrysophanique et des traces d'émodine et probablement de rhéine.

Si on fait cristalliser, à plusieurs reprises, ce mélange de glucosides, on constate les mêmes faits que précédemment, c'est-à-dire, qu'une partie des glucosides devient complètement insoluble dans le carbonate de sodium, et qu'il se forme, en même temps, un produit pulvérulent rougeâtre, insoluble dans la plupart des dissolvants neutres. En prolongeant ainsi les cristallisations, nous sommes parvenu à transformer, presque complètement, la rhéopurgarine en glucosides insolubles dans le carbonate de sodium (glucosides de l'acide chrysophanique et d'un corps voisin) et en une poudre rougeâtre insoluble.

Cette transformation est excessivement lente; ainsi en soumettant cinq grammes de rhéopurgarine à des cristallisations journalières, pendant plusieurs semaines, nous avons obtenu deux grammes environ de produit insoluble dans le carbonate de sodium. Quant au produit rougeâtre insoluble, nous n'avons pu le peser, la plus grande partie adhérant au filtre et se fixant même dans l'épaisseur du papier pendant les filtrations.

Le produit qui restait dans les liquides mères, après ces nombreuses cristallisations, présentant les mêmes caractères que le produit primitif,

il est rationnel d'admettre, que par de nouvelles cristallisations, nous aurions pu le transformer en produits insolubles dans le carbonate et en corps rougeâtre. On comprendra facilement que nous n'ayons pu pousser cette expérience à fond, à un moment donné la quantité de substance qui nous restait étant trop faible pour pouvoir se prêter à de nouvelles cristallisations.

L'expérience de cristallisation que nous venons de décrire et d'autres faites dans des conditions peu différentes et que nous croyons inutile de détailler ici nous ont prouvé :

1° Qu'il n'est pas possible de séparer les glucosides les uns des autres par cristallisation.

2° Que par des cristallisations répétées la rhéopurgarine subit des modifications profondes. Finalement on obtient des glucosides jaunes cristallisés, insolubles dans le carbonate de sodium, et un produit rougeâtre amorphe insoluble dans les dissolvants neutres.

3° Que s'il est possible d'isoler par cristallisation, les glucosides insolubles dans le carbonate de sodium de ceux qui y sont solubles, l'inverse n'est pas vrai.

L'isolement complet des glucosides insolubles ne se réalise qu'à la suite de la transformation des glucosides solubles, en produits rougeâtres insolubles.

Les glucosides solubles dans le carbonate contiennent toujours de l'émodine et probablement de la rhéine, les glucosides insolubles n'en contiennent plus. Les glucosides de l'émodine et de la rhéine sont beaucoup plus altérables que ceux de l'acide chrysophanique et du corps voisin.

Cette altération des glucosides paraît être le résultat d'une polymérisation ou d'une condensation qui s'est produite sous l'action de la chaleur. En effet, si on chauffe quelque temps vers 130° de la rhéopurgarine, on constate qu'elle se transforme en une substance brunâtre insoluble dans l'alcool méthylique et les dissolvants neutres, et en un produit jaune cristallin insoluble dans le carbonate de sodium et qui est formé par les glucosides de l'acide chrysophanique et du corps voisin. Ce sont donc les glucosides de l'émodine et de la rhéine qui ont été transformés en produits brunâtres insolubles.

En étudiant la rhubarbe, TSCHIRCH et HEUBERGER(1) ont également constaté la présence de corps insolubles dans les dissolvants ordinaires,

(1) TSCHIRCH und HEUBERGER : l. c., S. 626.



ils les considèrent comme des produits de polymérisation des oxyméthylanthraquinones ou de leurs dérivés. Ces produits paraissent être différents de ceux que nous avons isolés, car ils sont noirs, ce qui leur a fait donner le nom de *nigrines*.

Nous pensons que les nigrines, qui prennent naissance dans des milieux de composition complexe, comme celles qui ont été obtenues par TSCHIRCH et HEUBERGER, sont des mélanges de produits de transformation des glucosides des oxyméthylanthraquinones et de certains tannoïdes. Nous avons vu souvent se produire ces nigrines lorsque nous travaillions avec des mélanges de tannoïdes et de glucosides jaunes.

Ayant réusssi à isoler, par cristallisation, un produit insoluble dans le carbonate de sodium et donnant naissance par l'hydrolyse à un sucre, à de l'acide chrysophanique et à un corps voisin, que HESSE considère comme de l'acide méthylchrysophanique, il importait de rechercher si nous nous trouvions en présence de deux glucosides ou d'un seul, fournissant par hydrolyse deux oxyméthylanthraquinones différents pour une molécule de glucose.

Pour trancher cette question, nous avons déterminé la quantité d'oxyméthylanthraquinone contenue dans le produit. Ce dosage a été fait par la méthode suivante :

On introduit 0,70 gr. environ de produit dans un petit ballon de 350 cm^3 de capacité, auquel on peut adapter un bouchon en verre rodé à l'éméri, et qui se prolonge sous forme d'un tube de 40 centim. de long, on ajoute 100 cm^3 d'acide sulfurique à 2 %, et 150 cm^3 d'alcool à 92°. On adapte le bouchon et on fait bouillir très modérément pendant une demi-heure. On fait alors bouillir plus fort pour chasser l'alcool. Lorsque celui-ci est complètement éliminé, on laisse refroidir le liquide, on amène le précipité jaune sur un filtre, on le lave parfaitement à l'eau distillée et on le sèche. On détache alors le précipité du filtre, on le place sur un verre de montre et on le chauffe à 105° jusqu'à dessication complète, puis on le pèse.

D'autre part, on agite la solution aqueuse et les eaux de lavage avec de l'éther pour enlever la petite quantité d'oxyméthylanthraquinones qu'elle tenait en solution, et on extrait le filtre par l'éther. On réunit les solutions éthérées, on les distille dans un petit ballon taré, on sèche le résidu de la distillation à 105° et on le pèse.

Le poids du précipité, ajouté au poids du résidu de la distillation de l'éther, donne le poids total des oxyméthylanthraquinones.



Ces dosages nous ont donné les résultats suivants :

		I.	II.
Substance		0,5930	0,8182
Oxyméthylanthraquinones		0,3709	0,5111
Id.	%	62,54	62,46

Un glucoside contenant, pour une molécule de glucose, une molécule d'acide chrysophanique, doit donner par hydrolyse 60,82 % de ce corps, tandis qu'un glucoside contenant deux molécules d'acide chrysophanique (1) pour une de glucose doit en fournir dans les mêmes conditions, 77,91 %.

Il est donc évident, que nous n'avions pas affaire à un glucoside contenant deux oxyméthylanthraquinones, pour une molécule de glucose, mais bien à deux glucosides différents, l'un étant probablement le glucoside de l'acide chrysophanique, l'autre celui d'un corps voisin à poids moléculaire plus élevé.

Nous nous sommes efforcé alors de séparer ces glucosides et de les obtenir à l'état pur.

N'ayant réussi à effectuer cette séparation ni par cristallisation, ni par précipitation fractionnée, en dissolvant le produit dans la pyridine et en le précipitant par l'alcool méthylique, nous nous sommes décidé à avoir recours aux dissolvants alcalins et nous avons choisi le carbonate de sodium.

Après plusieurs essais, faits dans des conditions différentes, nous avons reconnu :

1° Que le produit insoluble dans les solutions froides de carbonate, se dissolvait dans les solutions chaudes, pourvu qu'on emploie assez de liquide et qu'on prolonge suffisamment l'action de la chaleur.

2° Que le produit qui s'était dissous à chaud, ne se reprécipitait pas complètement par refroidissement et que c'était principalement le glucoside de l'acide chrysophanique qui restait en solution, tandis que l'autre glucoside se trouvait surtout dans le précipité.

3° Que si on traitait le produit insoluble dans le carbonate froid, successivement par des quantités de carbonate chaud insuffisantes pour le dissoudre, on enlevait principalement le glucoside de l'acide chrysophanique, tandis que le résidu insoluble s'enrichissait de plus en plus en autre glucoside.

C'est en nous basant sur ces faits, que nous sommes parvenu à séparer et à isoler chacun des glucosides.

(1) Ne connaissant pas encore la formule du corps accompagnant l'acide chrysophanique, nous avons admis l'existence de deux molécules de cet acide, la faible erreur qui en résulte ne saurait nuire en rien à la démonstration.



Séparation et préparation des glucosides insolubles dans les solutions froides de carbonate de sodium.

Comme on a pu s'en convaincre par l'exposé que nous venons de faire, des principes sur lesquels est basée la méthode que nous avons employée pour séparer les glucosides, celle-ci ne permet pas de les isoler directement et complètement. Il importait donc de pouvoir suivre la marche de l'opération. Nous avions cru pouvoir trouver un guide dans les points de fusion des glucosides, mais nous avons dû y renoncer; les points de fusion de ces produits, surtout à l'état de mélange, ne donnant pas d'indications suffisantes.

Les points de fusion des oxyméthylanthraquinones à l'état libre nous ont donné de meilleurs résultats et ce sont eux qui nous ont servi de fil conducteur Chaque fois donc que nous voulions prendre un point de fusion, nous devions au préalable dédoubler les glucosides, par ébullition avec un acide dilué et recueillir l'oxyméthylanthraquinone ainsi mis en liberté.

Pour préparer ces glucosides, nous sommes parti de la rhéopurgarine ayant été cristallisée plusieurs fois dans l'alcool méthylique et partiellement soluble dans le carbonate de sodium. Du moment que nous passions par cette solution alcaline, il était inutile d'insolubiliser au préalable et complètement les glucosides, ce qui exige des cristallisations répétées. Voici la marche que nous avons suivie :

20 gr. de rhéopurgarine sont additionnés d'un litre environ de solution de carbonate de sodium à 2 %. On agite vigoureusement, puis on abandonne le liquide pendant cinq jours en agitant souvent. On filtre alors, on recueille le précipité, on le lave à l'eau, puis on l'additionne de 750 cm^3 environ de carbonate de sodium; on chauffe ensuite le liquide au bain-marie entre 45 et 50° pendant une demi-heure, on laisse alors refroidir jusqu'au lendemain, puis on filtre.

Ces premières opérations ont pour but d'éliminer par solution, les glucosides de l'émodine et de la rhéine.

On traite maintenant le résidu insoluble par une solution de carbonate de sodium à 2 %, on porte progressivement le liquide jusqu'à 70° et on le maintient à cette température pendant trois quarts d'heure, en ayant soin d'agiter souvent, puis on filtre le liquide chaud.

On reprend ensuite la partie du produit qui ne s'est pas dissoute par ce premier traitement et on lui fait subir successivement, une série de traitements identiques en recueillant chaque fois séparément, les liquides de filtration à chaud. Ces liquides précipitent par refroidissement. Après

un jour de repos, on les filtre, on recueille chaque précipité à part, et on précipite les solutions aqueuses alcalines, par addition d'un léger excès d'acide chlorhydrique.

Pour suivre la marche de l'opération, après chaque traitement à chaud, on prend le point de fusion du produit de dédoublement, d'abord du résidu insoluble dans le carbonate, puis du précipité formé par refroidissement de la solution alcaline, et enfin du précipité qui a pris naissance par addition d'acide à ces solutions froides filtrées.

On réunit d'une part, les produits qui fondent entre 184 et 186° et d'autre part ceux qui fondent entre 199 et 201°.

Les produits fondant de 184 à 186° se rencontrent exclusivement dans les précipités qui se forment par addition d'un acide à la solution alcaline froide.

Le produit fondant de 199 à 201° se retrouve dans le produit insoluble et dans quelques uns des précipités qui se déposent par refroidissement de la solution alcaline. Les précipités de cette catégorie, qui ont des points de fusion inférieurs à 199—201°, sont réunis et soumis à un nouveau traitement par le carbonate à 70°. Pour terminer on fait cristalliser dans l'alcool éthylique les produits fondant de 184 à 186°, et dans l'alcool méthylique ceux qui fondent de 199 à 201°.

Cette méthode est longue, difficile et délicate à conduire. En effet, si on chauffe trop fort ou trop longtemps, le produit se décompose complètement, si on ne chauffe pas assez fort ou pas assez longtemps, la séparation ne s'effectue pas. Mais à côté de ces inconvénients, cette méthode a eu pour nous l'avantage inappréciable de nous permettre d'aboutir.

Glucoside de l'acide chrysophanique. — Chrysophanéine (1).

On obtient ce corps à l'état pur, en soumettant à des cristallisations répétées dans l'alcool à 92°, les précipités dont les produits de dédoublement fondent de 184 à 186°. On continue les cristallisations jusqu'à ce que le glucoside ne renferme plus de méthoxyle, ce qu'on reconnaît à ce que le produit de dédoublement chauffé avec de l'acide iodhydrique dans l'appareil de Zeisel, ne donne plus lieu à la formation d'iodure d'argent.

(1) Kubly a donné le nom de chrysophane à un produit qu'il considérait, à tort, comme un glucoside de l'acide chrysophanique. De plus, le nom de chrysophane avait déjà été donné à l'acide chrysophanique par Hugo Muller et Warren de la Rue, qui avaient reconnu que ce corps ne possédait pas les caractères d'un acide. Dans ces conditions, nous avons estimé qu'il était nécessaire de désigner par un nom nouveau, le véritable glucoside de l'acide chrysophanique.



La chrysophanéine cristallise en fines aiguilles d'un beau jaune, elle est inodore et insipide.

Au point de vue de la solubilité, elle présente beaucoup de ressemblance avec la rhéopurgarine, mais elle est beaucoup moins soluble que celle-ci. Elle est insoluble dans l'eau froide, un peu soluble dans l'eau chaude.

Elle est quasi insoluble dans l'alcool absolu et dans l'alcool méthylique à froid, un peu soluble à chaud, plus soluble dans les alcools dilués.

Elle est insoluble dans l'acétone et l'éther acétique à froid, un peu soluble à chaud.

Elle se dissout un peu dans l'acide acétique glacial surtout à chaud. Elle est insoluble dans l'éther, le chloroforme, le benzène, le toluène. La pyridine est le seul dissolvant organique qui la dissolve facilement. Elle se dissout dans la soude caustique en donnant une solution rouge-brunâtre. Elle est insoluble dans l'ammoniaque, toutefois le liquide se colore en rouge. Elle se conduit de même en présence du carbonate de sodium, avec cette différence que le liquide est à peine coloré.

Son point de fusion varie sensiblement suivant la manière dont on la chauffe. Chauffée rapidement dans un tube capillaire, elle fond vers 248—249°, chauffée lentement, elle fond déjà à 242—243°. Toutefois la fusion n'est pas très nette, le produit se ramollit d'abord, puis devient transparent et enfin coule. Par ébullition avec les acides dilués, la chrysophanéine se dédouble ; il y a formation d'un sucre réducteur et d'un corps jaune cristallin.

NATURE DU SUCRE RÉDUCTEUR.

Ce sucre ne saurait être que du d. glucose, puisque la chrysophanéine a été obtenue en partant de la rhéopurgarine qui, par dédoublement fourni, en fait de sucre, exclusivement du d. glucose.

NATURE DU CORPS JAUNE.

Ce corps cristallise en tables bien formées d'un jaune clair. Il est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther; le chloroforme et les autres dissolvants organiques ordinaires. Il est insoluble dans les solutions de carbonate de sodium qui, contrairement à ce qui se passe avec son glucoside, ne se colore absolument pas, il est soluble dans les alcalis caustiques qu'il colore en rouge intense. Traité par l'acide iodhydrique dans l'appareil de ZEISEL il ne fournit pas trace d'iodure d'argent. Il ne contient donc pas de méthoxyle.



Chauffé dans un tube capillaire, il fond à 193—194° (sans correction) et à 195—196° dans l'appareil de ROTH.

Ce sont là les propriétés de l'acide chrysophanique. Exception faite pour le point de fusion qui n'était pas définitivement établi.

Les combustions, dont nous donnons les résultats ci-dessous, ont été faites avec du produit sèché à 135°.

	I.	II.	Calculé pour : $C_{15}H_{10}O_4$
Substance	0,2012	0,2025	
CO_2	0,5209	0,5244	
Eau	0,0755	0,0753	
C %	70,60	70,62	70,86
H %	4,17	4,13	3,93

Le produit que nous avions en mains était donc bien de l'acide chrysophanique. C'est la première fois, croyons-nous, que ce corps a été obtenu à l'état pur, complètement exempt d'un produit voisin contenant un méthoxyle qui en abaisse le point de fusion.

Dosage des constituants de la chrysophanéine.

DOSAGE DE L'ACIDE CHRYSOPHANIQUE.

Ce dosage a été fait par la méthode que nous avons indiquée pour le dosage des oxyméthylanthraquinones, dans le produit insoluble dans le carbonate de sodium, c'est-à-dire que le glucoside a été dédoublé par ébullition avec de l'acide sulfurique dilué en présence de l'alcool; après élimination de l'alcool, l'acide chrysophanique a été recueilli sur un filtre, sèché, puis pesé. Au poids trouvé on a ajouté celui de l'acide qui était resté en solution dans l'eau et fixé sur le filtre et qu'on en a extrait par l'éther.

Voici les résultats de ces dosages :

	I.	II.
Substance	0,7614	0,7718
Acide chrysophanique	0,4628	0,4694
Acide chrysophanique %	60,78	60,82

Théoriquement nous aurions dû trouver 61,06 % de $C_{15}H_{10}O_4$.

DOSAGE DU d. GLUCOSE.

Pour faire ce dosage nous avons dédoublé la chrysophanéine par ébullition avec de l'acide sulfurique dilué en présence de l'alcool, comme pour le dosage de l'acide chrysophanique. Après filtration et lavage du

précipité les liquides ont été réunis, agités avec de l'éther, pour enlever les dernières traces d'acide chrysophanique, puis additionnés d'un excès de carbonate de plomb pur et concentrés à petit volume. Après refroidissement, le mélange a été additionné de deux volumes d'alcool à 92°. Le lendemain la solution a été filtrée, concentrée à petit volume, puis abandonnée au repos. Après plusieurs jours, lorsque le produit est entièrement cristallisé, il a été séché, d'abord à froid en présence de l'acide sulfurique concentré, puis à 50°.

Ces dosages nous ont donné les résultats ci-dessous :

	I.	II.
Substance	0,7614	0,7718
d. glucose	0,3270	0,3321
d. glucose %	42,94	43,01

D'après la théorie nous aurions dû trouver 43,26 % de d. glucose

Les résultats des dosages de l'acide chrysophanique et du d. glucose concordent donc parfaitement. Ils démontrent que par hydrolyse la chrysophanéine ne donne pas autre chose que du d. glucose et de l'acide chrysophanique, et qu'elle se dédouble d'après l'équation suivante :

$$C_{21}H_{20}O_9 + H_2O = C_{15}H_{10}O_4 + C_6H_{12}O_6.$$

Le glucoside que nous venons d'étudier est donc incontestablement le glucoside de l'acide chrysophanique. Jusqu'ici ce corps n'avait jamais été obtenu à l'état complètement pur. Le produit que nous avons isolé, il y a quelques années(1), contenait encore de petites quantités d'un glucoside voisin à poids moléculaire plus élevé, comme le démontre le dosage dont nous avons alors donné le résultat.

Quant au produit désigné par KUBLY(2) sous le nom de chrysophane, il ne pouvait contenir que très peu de glucoside de l'acide chrysophanique. Cela résulte, d'abord de la description même qu'en donne l'auteur (corps amorphe soluble dans l'eau, doué d'une sauveur amère, etc.), puis de l'étude qu'en a faite HUNKEL(3). Celui-ci ayant préparé le chrysophane de KUBLY, a constaté, qu'il était formé par un mélange d'une substance amère, peut-être d'un peu de glucoside et parmi d'autres produits, d'un sucre.

(1) E. GILSON : *Les principes actifs de la rhubarbe*. Communication préliminaire. Revue pharm. Juin 1898.

(2) KUBLY : l, c. S. 22.

(3) HUNKEL : l. c., S. 213.



Nouveau glucoside.

Rhéochrysine.

Nous avons découvert ce nouveau glucoside dans le produit qui n'a pas été dissous dans les solutions chaudes de carbonate de sodium et dans les précipités, dont les produits de dédoublement fondent de 199 à 201° (voir la méthode, p. 485). Ces différentes portions ont été réunies, puis purifiées, par cristallisation dans l'alcool méthylique, jusqu'à ce que le point de fusion du produit de dédoublement ne s'élève plus. Ce point de fusion est alors de 204° (sans correction).

D'après Hesse, l'acide chrysophanique étant toujours accompagné, dans la rhubarbe, d'acide méthylchrysophanique, nous étions disposé à croire que nous nous trouvions en présence d'un glucoside de ce dernier corps. Nous verrons plus loin qu'il n'en était pas ainsi.

Le glucoside obtenu comme nous venons de le dire, et que nous appellerons *rhéochrysine*, ressemble énormément à la chrysophanéine, et à première vue, on ne saurait les distinguer l'un de l'autre.

Ce sont les mêmes petites aiguilles jaunes, inodores, insipides, insolubles dans l'eau froide, un peu solubles dans l'eau chaude.

Les caractères de solubilité de la rhéochrysine sont, à peu de chose près, les mêmes que ceux de la chrysophanéine. Seule l'action des alcalis permet de les distinguer.

La rhéochrysine se colore en rouge par la soude caustique, mais elle ne s'y dissout pas.

Elle est insoluble dans le carbonate de sodium et dans l'ammoniaque, ce dernier liquide se colore très légèrement.

On se rappelle que la chrysophanéine se dissout lentement dans la soude caustique et que, si elle est insoluble dans l'ammoniaque et le carbonate de sodium, ces liquides se colorent cependant.

Par ébullition avec les acides dilués, la rhéochrysine se dédouble et donne naissance à un sucre réducteur et un corps jaune cristallisé, que nous appellerons *rhéochrysidine*.

Nature du sucre réducteur.

Celui-ci ne saurait être que du d. glucose pour la raison que nous avons déjà indiquée à propos de la chrysophanéine, à savoir, que le produit a été obtenu en partant de la rhéopurgarine, qui par hydrolyse ne fournit, en fait de sucre, que du d. glucose.

Propriétés de la rhéochrysidine.

Par refroidissement de sa solution benzénique, la rhéochrysidine cristallise en petits cristaux brillants d'un jaune clair. Par évaporation lente de sa solution, on peut obtenir des cristaux tabulaires bien formés et relativement volumineux. Les cristaux qui sont décrits ci-dessous ont été obtenus par ce procédé.

C'est à l'obligeance de notre collègue, M. Stöber, que nous devons cette description. Nous sommes heureux de pouvoir lui présenter ici nos plus vifs remercîments.

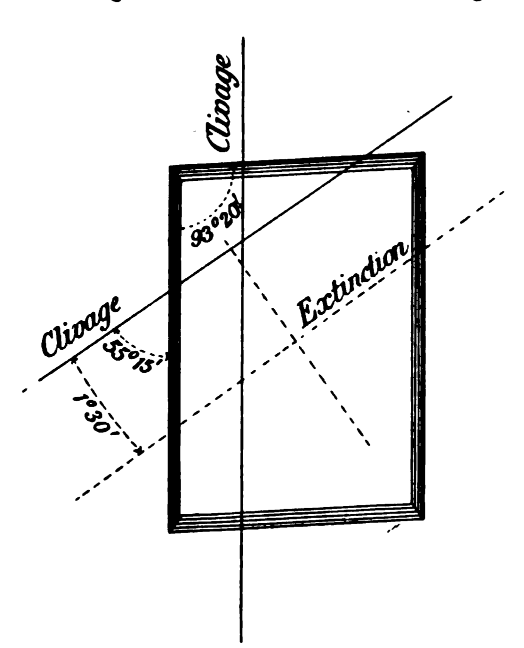
Description des cristaux.

Rhéochrysidine.

Cristaux monocliniques. B. = 93°20′ (approx.).

Paillettes jaunes, très minces, presque rectangulaires, aplaties suivant o,10 (fig.); des facettes *hko* et *okl*, brillantes, mais fortement bombées, se montrent sur les bords des paillettes. Macles rares suivant (100).

Deux clivages : le premier, très facile, suivant une face (hol), formant un angle de 55°15′ avec (100); le second, moins facile, suivant (100). Les directions d'extinction sur (o,10) sont presque parallèles et perpendiculaires aux clivages faciles; elles forment un angle de 1°30′ (resp. 88°30′) avec ce clivage (lumière jaune). Double réfraction très énergique; même les paillettes les plus minces montrent encore plusieurs courbes d'interférence en lumière convergente monochromatique; comme l'épaisseur des paillettes n'est pas rigoureusement uniforme, des courbes d'interférence, mais très irrégulières apparaissent aussi en lumière monochromatique parallèle. Fortement pléochroitique dans les sections perpendiculaires à (o,10); des lamelles de clivage suivant (hol) sont jaunes citron parallèlement à leur allongement et rouges brun dans une direction perpendiculaire. Les angles indiqués dans la figure ont été mesurés sous le microscope.



Chauffée la rhéochrysidine fond à 204° (sans correction) et à 206—207° dans l'appareil de ROTH. Au point de vue des caractères de solubilité la rhéochrysidine rappelle, jusqu'à un certain point, l'acide chrysophanique, toutefois elle est beaucoup moins soluble que celui-ci. Elle est insoluble dans l'alcool absolu, l'alcool à 92° et l'alcool méthylique à froid; un peu soluble à chaud, à peu près insoluble dans l'acétone, un peu soluble dans l'éther acétique, l'acide acétique glacial, l'éther, le chloroforme, le benzène et le toluéne. Son meilleur dissolvant est la pyridine. Elle se dissout difficilement dans la soude caustique, elle est insoluble dans le carbonate de sodium et dans l'ammoniaque. Toutefois, après quelque temps, ce dernier liquide prend une légère coloration rose.

Les combustions du produit séché, à 105°, ont donné les résultats suivants :

	I.	II.	III.	Calculé pour : $C_{16}H_{12}O_5$
Substance	0,2114	0,2195	0,2008	
CO_2	0,5237	0,5437	0,4973	
Eau	0,0854	0,0859	0,0796	
C %	67,55	67,54	67,54	67,60
H %	4,48	4,35	4,40	4,23

Il est donc évident que ce corps n'est pas de l'acide méthylchrysophanique. En effet, celui-ci, qui a pour formule, $C_{16}H_{12}O_4$, aurait dû donner d'après le calcul :

C % 71,64
H % 4,48

Nous sommes loin de là et nos résultats s'appliquent au contraire exactement à un corps de la formule, $C_{16}H_{12}O_5$.

Ayant reconnu que le produit chauffé avec de l'acide iodhydrique, dans l'appareil de ZEISEL, donnait lieu à la formation d'iodure d'argent, nous avons recherché s'il renfermait un groupement méthoxyle ou éthoxyle.

Nous avons employé la méthode de FEIST, qui consiste à chauffer le produit à analyser, avec de l'acide iodhydrique, dans l'appareil de ZEISEL, dans lequel on a remplacé la solution alcoolique d'azotate d'argent par une solution alcoolique de diméthylaniline Si le produit contient un groupe méthoxyle, on obtient l'iodure de triméthylphénélium fondant vers 211—212°, tandis qu'il se forme de l'iodure de diméthyléthylphénélium fondant entre 124,5 et 126°, si le produit renferme un groupe éthoxyle. En opérant d'après cette méthode, nous avons obtenu, par distillation de la solution

alcoolique, des cristaux blancs, qui après lavage à l'éther fondaient vers 210°.

Il était donc établi que la rhéochrysidine contenait un groupement méthoxyle.

Nous en avons fait le dosage, par la méthode de ZEISEL et nous avons obtenu les résultats suivants :

	I.	II.
Substance	0,2176	0,2795
Iodure d'argent	0,1743	0,2224
OCH_3 °/₀	10,58	10,50

Calculé pour :
$C_{15}H_9O_4OCH_3$
OCH_3 °/₀ 10,91

Ces résultats concordent donc avec ceux des combustions.

DÉTERMINATION DE LA GRANDEUR MOLÉCULAIRE.

Le produit étant trop peu soluble à froid pour que nous puissions employer la méthode cryoscopique, nous avons fait cette détermination par ébullioscopie. Le produit avait préalablement été sèché à 105°.

	I.	II.	III.
Acide acétique	15,4302	15,4302	15,1102
Point d'ébullition	1,195	1,195	1,195
Substance	0,1828	0,2682	0,2685
Point d'ébullition de la solution	1,305	1,345	1,355
Poids moléculaire	271	293	280
Poids molécul. calculé pour $C_{16}H_{12}O_5$	284		

DOSAGE DES PRODUITS DE L'HYDROLYSE DE LA RHÉOCHRYSINE.

Nous avons effectué le dédoublement du glucoside et les dosages du sucre et de la rhéochrysidine par la méthode que nous avons indiquée à propos de la chrysophanéine; nous pouvons donc nous dispenser de la décrire à nouveau et nous nous bornerons à donner nos résultats.

DOSAGE DE LA RHÉOCHRYSIDINE.

	I.	II.
Substance	0,7424	0,7648
Rhéochrysidine	0,4715	0,4853
Rhéochrysidine °/₀	63,51	63,45



D'après les calculs nous aurions dû trouver pour un glucoside de la formule $C_{22}H_{22}O_{10}$, se dédoublant en fixant une molécule d'eau 63,68 %.

DOSAGE DU d. GLUCOSE.

	I.	II.
Substance	0,7424	0,7648
d. glucose	0,2981	0,3065
d. glucose %	40,15	40,08

Théoriquement nous aurions dû trouver 40,35 %.

Ces résultats, qui confirment l'exactitude de la formule $C_{16}H_{12}O_5$ que nous avons assignée à la rhéochrysidine, nous démontrent, en outre, que son glucoside se dédouble par hydrolyse d'après l'équation suivante :

$$C_{22}H_{22}O_{10} + H_2O = C_{16}H_{12}O_5 + C_6H_{12}O_6.$$

Voici pour terminer les résultats des combustions de la rhéochrysine. Le produit avait au préalable été séché à 135°.

	I.	II.	Calculé pour : $C_{22}H_{22}O_{10}$
Substance	0,2065	0,2067	
CO_2	0,4667	0,4472	
Eau	0,0968	0,0964	
C %	58,99	59,00	59,19
H %	5,20	5,18	4,93

Ces données concordent parfaitement avec celles des différents dosages que nous venons d'indiquer et établissent définitivement l'exactitude des formules $C_{16}H_{12}O_5$ et $C_{22}H_{22}O_{10}$, que nous avons attribuées respectivement, à la rhéochrysidine et à la rhéochrysine.

Il est donc acquis, qu'il existe dans la rhubarbe un glucoside qui se dédouble par hydrolyse en d. glucose et en un corps représenté par la formule $C_{15}H_9O_4(OCH_3)$. C'est ce corps qui a induit HESSE en erreur et lui a fait admettre la présence de l'acide méthylchrysophanique à côté de l'acide chrysophanique.

C'est bien la rhéochrysidine qui abaisse le point de fusion de l'acide chrysophanique. Nous nous en sommes assuré en faisant des mélanges des deux corps en proportions différentes et en prenant les points de fusion.

Un mélange de :

1 p. acide chrysophanique et 1 p. rhéochrysidine fond à 163—167°.
1 p. » » et 3 p. » » à 180—187°.
3 p. » » et 1 p. » » à 163—184°.

Ceci nous prouve, comme nous le disions dans notre historique, combien il est dangereux de conclure à l'existence d'un corps avant de l'avoir isolé.

Nous avions pensé d'abord pouvoir identifier la rhéochrysidine avec le physcion de O. HESSE(1) qui a la même composition centésimale, mais l'étude de l'action de l'acide iodhydrique nous a démontré que nous avions affaire à un autre produit. En effet, tandis que d'après HESSE(2) le physcion, traité par l'acide iodhydrique donne naissance à du protophyscion $C_{15}H_{10}O_5$, fondant à 198° ou à du protophyscihydron $C_{15}H_{12}O_4$ fondant à 210° suivant que l'action de l'acide est plus ou moins prolongée. Nous avons obtenu après un traitement de la rhéochrysidine pendant une heure, avec de l'acide iodhydrique 1,7, un produit cristallin d'un jaune clair. Sous l'action de la chaleur ce produit noircit et ne fond qu'après décomposition vers 270°.

La présence dans la rhubarbe d'un corps de la formule du physcion, qui avait été désigné d'abord sous le nom d'acide chrysophanique, présente un intérêt particulier au point de vue de l'histoire de ce corps et des discussions auxquelles son étude a donné lieu.

Comme nous l'avons dit plus haut, l'acide chrysophanique a été découvert en 1843 par ROCHLEDER et HELDT dans un lichen, le *Parmelia parietina.*

L'année suivante, SCHLOSSBERGER et DÖPPING prétendirent avoir retrouvé le même corps dans la rhubarbe.

LIEBERMANN et FISCHER ayant étudié le produit de la rhubarbe y découvrirent un dioxyméthylanthraquinone et à partir de ce moment, c'est ce corps qui fut désigné sous le nom d'acide chrysophanique. Plus tard, HESSE ayant repris l'étude du produit jaune du *Parmelia parietina,* reconnut que celui-ci n'était pas de l'acide chrysophanique, au sens que l'on donnait à ce nom depuis les travaux de LIEBERMANN et FISCHER et il l'appela *physcion.*

Nous venons de prouver maintenant qu'il existe en réalité dans la rhubarbe, deux dérivés de l'anthraquinone insolubles dans le carbonate de sodium. L'un, l'acide chrysophanique, qui est un dioxyméthylanthraquinone, l'autre, la rhéocrysidine, qui est un isomère de physcion; c'est-à-dire du produit qui avait été désigné tout d'abord sous le nom d'acide chrysophanique.

(1) O. HESSE : Liebig's Ann. Bd. 284, S. 178.

(2) O. HESSE : Liebig's Ann. Bd. 284, S. 185— 181.

Ceci, joint aux difficultés nombreuses qu'il faut vaincre pour séparer ces deux corps, explique les différences considérables que l'on constate dans les points de fusion renseignés par les auteurs, ainsi que dans les résultats de leurs analyses, différences qui furent le point de départ de discussions qui durèrent pendant des années, relativement à la formule qu'il convenait d'attribuer à l'acide chrysophanique.

Nous avons démontré, au courant de ce travail, que la rhéopurgarine se dédouble par hydrolyse en d. glucose, acide chrysophanique, rhéochrysidine, émodine et rhéine.

Nous venons d'étudier les glucosides de l'acide chrysophanique et de la rhéochrysidine, nous devrions examiner maintenant ceux de l'émodine et de la rhéine. Malheureusement, il nous a été impossible jusqu'ici, de les isoler à l'état pur.

Nous avons essayé les méthodes les plus diverses, et toujours nous avons obtenu des produits souillés par des quantités, plus ou moins élevées, de glucosides de l'acide chrysophanique et de la rhéochrysidine. On comprendra aisément que l'altérabilité des glucosides de l'émodine et de la rhéine constitue, en outre, un obstacle considérable à leur isolement.

Il nous reste maintenant trois questions intéressantes à résoudre.

1° La rhéopurgarine contient-elle les glucosides de l'acide chrysophanique, de la rhéochrysidine, de l'émodine et de la rhéine préformés, ou bien ceux-ci prennent-ils naissance au courant des manipulations exigées pour leur séparation, par oxydation ou de toute autre façon?

2° La rhéopurgarine est-elle constituée exclusivement par ces glucosides?

3° La rhéopurgarine est-elle une combinaison ou un simple mélange de glucosides?

L'analyse élémentaire de la rhéopurgarine et des dosages des oxyméthylanthraquinones qu'elle contient permettront de résoudre les deux premières questions.

Voici d'abord les résultats des combustions de la rhéopurgarine :

	I.	II.
Substance	0,2026	0,2114
CO_2	0,4392	0,4585
Eau	0,0930	0,0955
C %	59,02	59,15
H %	5,10	5,02

Les différents glucosides devraient donner d'après le calcul :

	La chrysophanéine	La rhéochrysine
C %	60,57	59,19
H %	4,80	4,93
	Le glucoside de l'émodine	Le glucoside de la rhéine
C %	58,33	56,50
H %	4,63	4,03

D'autre part, si la rhéopurgarine contient une molécule de chacun des glucosides nous aurions dû trouver théoriquement

C % 58,62
H % 4,59

On voit donc que la rhéopurgarine présente sensiblement la composition centésimale d'un mélange, ou d'une combinaison des glucosides dans le rapport de leurs poids moléculaires.

DOSAGE DES OXYMÉTHYLANTHRAQUINONES DANS LA RHÉOPURGARINE.

Ces dosages ont été faits d'après la méthode que nous avons indiquée à propos de la chrysophanéine. Ils nous ont donné les résultats suivants :

	I.	II.
Substance	0,5849	0,7554
Oxyméthylanthraquinones	0,3644	0,4701
Id. %	62,30	62,23

D'après le calcul les différents glucosides doivent donner en oxyméthylanthraquinones libres :

La chrysophanéine	La rhéochrysine
61,06 %	63,68 %
Le glucoside de l'émodine	Le glucoside de la rhéine
62,50 %	63,68 %

Et si la rhéopurgarine contient une molécule de chacun des glucosides nous aurions dû trouver 62,76 % d'oxyméthylanthraquinones libres.

Ceci démontre, que le poids moléculaire moyen des dérivés de l'anthraquinone qui entrent dans la composition de la rhéopurgarine, est identique au poids moléculaire moyen des oxyméthylanthraquinones qui se forment par hydrolyse des divers glucosides.

Nous pouvons déduire des résultats de ces analyses d'abord : que la rhéopurgarine contient les glucosides préformés, et qu'ils ne prennent certainement pas naissance par oxydation au courant de leur préparation et ensuite, qu'elle est constituée exclusivement par ces glucosides.



Il nous reste un dernier point à examiner : la rhéopurgarine constitue-t-elle une combinaison ou un simple mélange de glucosides?

Lorsque nous avons réussi à isoler, pour la première fois, la rhéopurgarine, nous croyions avoir affaire à un mélange de glucosides. Petit à petit cependant, les faits que nous avons observés sont venus modifier notre opinion à cet égard et nous ont amené à considérer plutôt la rhéopurgarine comme une combinaison, sur la nature de laquelle nous ne sommes cependant pas encore fixé.

Voici les faits sur lesquels nous basons cette opinion :

1° La rhéopurgarine est soluble dans les solutions faibles de carbonate de sodium et la chrysophanéine ainsi que la rhéochrysine, qui en font partie, y sont insolubles lorsqu'elles ont été isolées.

2° Si on dissout la rhéopurgarine dans le carbonate de sodium, on voit se former, après quelque temps, un précipité constitué de chrysophanéine et de rhéochrysine. La précipitation, qui est assez abondante au commencement, se ralentit petit à petit, mais se prolonge cependant pendant des semaines.

Les choses se passent donc comme si la rhéopurgarine se dédoublait lentement. Il ne peut pas être question d'une précipitation par l'anhydride carbonique de l'air, ou à la suite d'une oxydation, car l'expérience réussit également à l'abri de l'air, dans un récipient rempli et parfaitement clos.

3° Si on précipite par un acide, une solution de rhéopurgarine dans le carbonate de sodium et si après avoir recueilli et lavé le précipité, on essaye de le dissoudre dans la même solution alcaline, on constate qu'il ne s'y dissout plus que partiellement. Encore une fois le produit paraît s'être dédoublé.

4° Si, après avoir fait cristalliser la rhéopurgarine dans l'alcool méthylique, de façon à avoir un produit formé de cristaux relativement volumineux et incomplètement solubles dans le carbonate de sodium, on examine ces cristaux au microscope dans une goutte de ce dernier réactif, on constate que tous sont corrodés et partiellement dissous, mais qu'aucun n'est dissous complètement. Ce qui prouve que le produit n'est pas constitué par un mélange de cristaux de glucosides solubles et d'autres de glucosides insolubles, mais bien par une seule combinaison cristalline. Rappelons encore que ces cristaux agissent tous de la même façon sur la lumière polarisée.

5° Par cristallisation de la rhéopurgarine, on ne peut séparer complètement les glucosides de l'acide chrysophanique et de la rhéochrysidine



des glucosides de l'émodine et de la rhéine, que par la transformation et l'insolubilisation de ces derniers.

Tous ces faits s'expliquent parfaitement si l'on admet que les glucosides sont combinés dans la rhéopurgarine

Il est vrai que l'on pourrait également expliquer la solubilité des glucosides de l'acide chrysophanique et de la rhéochrysidine dans le carbonate de sodium, en admettant qu'ils se dissolvent à la faveur de la solution des glucosides de l'émodine et de la rhéine, mais alors on ne saurait comprendre que difficilement pourquoi ils se précipitent lentement après s'être dissous, tandis que la chose paraît toute naturelle, si la rhéopurgarine est une combinaison qui se dédouble petit à petit.

Quant aux deux derniers faits, (une seule espèce de cristaux; impossibilité de séparer les glucosides par simple cristallisation sans décomposition), pris isolément, ils pourraient également s'expliquer s'il était démontré que les glucosides sont isomorphes.

La rhéopurgarine n'est donc pas un simple mélange de glucosides cristallisés. Nous admettons que c'est, ou bien une combinaison chimique peu stable, ou bien une sorte de combinaison moléculaire.

Avant de terminer, nous avons cru utile de rechercher si la rhéopurgarine de différentes origines avait la même composition. Dans ce but, nous avons analysé deux rhéopurgarines, la première provenant d'une rhubarbe de Shensi, la seconde d'une rhubarbe de Shanghaï.

Les analyses ont comporté des combustions et des dosages d'oxyméthylanthraquinones.

COMBUSTIONS.

1. — *Rhubarbe de Shensi.*

Nous avons donné les résultats de ces combustions plus haut, page 497.

Voici les moyennes que nous avons obtenues :

C °/o	59,085
H °/o	5,06

2. — *Rhubarbe de Shanghaï.*

	I.	II.
Substance	0,2000	0,2090
CO_2	0,4339	0,4526
Eau	0,0914	0,0929
C °/o	59,16	59,05
H °/o	5,07	4,94



Si la rhéopurgarine contient une molécule de chacun des glucosides, nous aurions dû trouver d'après le calcul :

C °/o	58,62
H °/o	4,59

DOSAGES DES OXYMÉTHYLANTHRAQUINONES.

Rhubarbe de Shensi.

Moyenne des deux analyses que nous avons données plus haut, page 497, 62,26 °/o.

Rhubarbe de Shanghaï.

	I.	II.
Substance	0,8896	0,7418
Oxyméthylanthraquinones	0,5523	0,4594
» °/o	62,09	61,93

Théoriquement nous aurions dû trouver, pour une combinaison ou un mélange contenant une molécule de chacun des glucosides 62,76 °/o d'oxyméthylanthraquinones.

Il est donc démontré, que deux rhéopurgarines d'origine absolument différente, ont la même composition. Cette composition est celle d'une combinaison ou d'un mélange contenant une molécule de chacun des glucosides. Car si nous trouvons légèrement trop de carbone dans les combustions, cela peut s'expliquer facilement par une légère prédominance de la chrysophanéine et de la rhéochrysine qui sont plus riches en carbone et moins altérables que les glucosides de l'émodine et de la rhéine, qui ont pu être partiellement insolubilisés dans la rhubarbe même, par suite de la dessication et de la conservation. A l'appui de cette manière de voir nous rappellerons, que la rhéopurgarine abandonne toujours un faible résidu insoluble, formé de chrysophanéine et de rhéochrysine, lorsqu'on la traite par le carbonate de sodium.

Hâtons-nous de le dire cependant, ces résultats sont insuffisants pour nous faire admettre, d'une manière définitive, que la rhéopurgarine contient une molécule de chacun des glucosides.

Conclusions.

Nous croyons avoir réussi à élucider cette question, si embrouillée et depuis si longtemps discutée, de la nature des principes purgatifs de la rhubarbe de Chine.

Nous sommes arrivé à ce résultat par le moyen le plus sûr, en isolant, par une méthode excessivement simple et donnant le maximum de garantie

d'inaltérabilité, des principes définis et tels qu'ils se trouvent dans la drogue.

Les propriétés purgatives de la rhubarbe sont dues à un ensemble de glucosides, qu'on ne peut séparer sans les altérer plus ou moins profondément, et que nous avons appelé *rhéopurgarine*.

Celle-ci n'est pas un simple mélange; nous la considérons comme une combinaison sur la nature de laquelle nous ne sommes d'ailleurs pas encore fixé.

Elle contient quatre glucosides, la chrysophanéine, la rhéochrysine et les glucosides de l'émodine et de la rhéine.

La rhéopurgarine présente certains caractères de solubilité d'un intérêt tout particulier et que nous croyons devoir rappeler ici. Elle se dissout dans les solutions concentrées des acides formique, acétique, lactique, tartrique, citrique et gallique, ainsi que dans les solutions de tannin et de glucogalline, etc.

Cette faculté de la rhéopurgarine de se dissoudre dans des solutions de corps organiques, dont plusieurs ont été signalés dans la rhubarbe, nous explique comment il se fait, que la plupart des auteurs aient attribué les propriétés purgatives de cette drogue à un principe soluble dans l'eau.

En effet, la rhéopurgarine, qui est insoluble dans l'eau froide, passe en solution lorsqu'on traite la rhubarbe par ce liquide, grâce à la présence de certains corps tels que l'acide gallique, la glucogalline, etc.

L'acide cathartique de KUBLY et DRAGENDORFF, ainsi que le glucoside primaire d'AWENG sont des mélanges de rhéopurgarine et de produits qui la rendent soluble dans l'eau.

La rhéopurgarine possède une saveur amère prononcée, qu'elle communique à la rhubarbe. Il est donc vraisemblable que celle-ci ne contient pas de principe amer particulier à côté du principe purgatif, comme on l'admet généralement.

La rhéopurgarine administrée comme telle, en cachets, sans aucune addition de substances étrangères, purge légèrement à la dose de 0,40 à 0,50 gr. Il est probable que dans la rhubarbe, les mucilages, les matières pectiques, et peut-être d'autres produits encore renforcent son action purgative.

Au courant de nos recherches, nous sommes parvenu à isoler, à l'état pur, le glucoside de l'acide chrysophanique, nous l'avons appelé *chrysophanéine*. Hydrolysé par ébullition avec les acides dilués, il se dédouble en d. glucose et acide chrysophanique d'après l'équation suivante :

$$C_{21}H_{20}O_9 + H_2O = C_{15}H_{10}O_4 + C_6H_{12}O_6.$$

Ce glucoside nous a permis également d'obtenir l'acide chrysophanique à l'état pur, ce qu'on n'était pas parvenu à réaliser jusqu'à ce jour.

Nous avons isolé en outre un nouveau glucoside, la rhéochrysine $C_{22}H_{22}O_{10}$.

Celle-ci ressemble beaucoup à la chrysophanéine. Par ébullition avec les acides dilués elle se scinde en fournissant du d. glucose et de la rhéochrysidine.

Cette scission se fait d'après l'équation ci-dessous :

$$C_{22}H_{22}O_{10} + H_2O = C_{16}H_{12}O_5 + C_6H_{12}O_6.$$

Nous ne connaissons pas la constitution de la rhéochrysidine, nous savons seulement qu'elle contient un groupement méthoxyle. Ceci nous a permis de démontrer que l'acide méthylchrysophanique n'existait pas dans la rhubarbe, comme on l'admettait généralement depuis les travaux de HESSE ; c'est la rhéochrysidine qui a induit cet auteur en erreur. En effet, elle contient un groupement méthoxyle comme nous venons de le voir, et elle abaisse le point de fusion de l'acide chrysophanique, lorsqu'elle est mélangée avec lui.

Enfin, nous avons établi que les dérivés du méthylanthraquinone, l'acide chrysophanique, la rhéochrysidine, l'émodine et la rhéine étaient préformés dans la rhubarbe, qu'ils y existaient sous forme de glucosides et qu'ils ne se formaient pas par oxydation comme le pensait HESSE.



TABLE DES MATIÈRES.

Encore sur la prétendue désintoxication de la morphine à l'aide du permanganate de potassium.

Réponse au Prof. F. A. FODERÁ.

PAR

LE Dr L. DE BUSSCHER.

Sous ce même titre, nous avons publié un mémoire de 18 ½ pages, à l'effet d'exposer 103 expériences qui démontrent sans conteste, à notre sens, l'inefficacité du permanganate potassique comme antidote de la morphine(1).

Nous eûmes l'idée, — malencontreuse peut-être, — de consacrer un peu plus de 4 pages, en fin de ce travail, à la comparaison de nos résultats avec les 14 essais sur lesquels M. FODERÁ base sa conviction toute contraire.

Voici que le professeur italien emploie 15 ½ pages des *Archives*(2) pour célébrer ses expériences et tâcher à anéantir les nôtres, ce avec une fougue toute méridionale.

Une revue comme celle-ci ne devrait pas être utilisée pour de telles polémiques, dont ses lecteurs ne pourront guère approuver la forme, — à moins que, d'après le principe appliqué par VIRCHOW à ses Archives, on n'ait pas voulu priver M. FODERÁ du droit de se blâmer lui-même.

Nous estimons avoir employé des arguments sérieux, et un ton dont la modération ne justifie en rien une semblable réplique.

---

(1) *Encore sur la prétendue désintoxication de la morphine à l'aide du permanganate de potassium*, par le Dr L. DE BUSSCHER. (Ces *Archives*, vol. XIII, fasc. III et IV, pp. 309 à 327.)

(2) *Encore sur la prétendue désintoxication, etc.* Réponse au Mémoire du Dr L. DE BUSSCHER, par le Prof. F. A. FODERA. (Ces *Archives*, vol. XIV, fasc. III et IV, pp. 273 à 288.)



C'est pourquoi nous ne croyons pas devoir y répondre plus longuement. Une réponse.... vigoureuse en italien, de notre part, pourrait avoir le même effet quant à la forme; des arguments, qu'ils fussent modérés ou violents, ne changeraient pas davantage notre conviction respective quant au fond.

Que M. Foderá nous montre une série d'animaux *mortellement* empoisonnés par la morphine, et sauvés ensuite par le permanganate, *même dilué :* nous nous rangerons aussitôt à son avis.

